

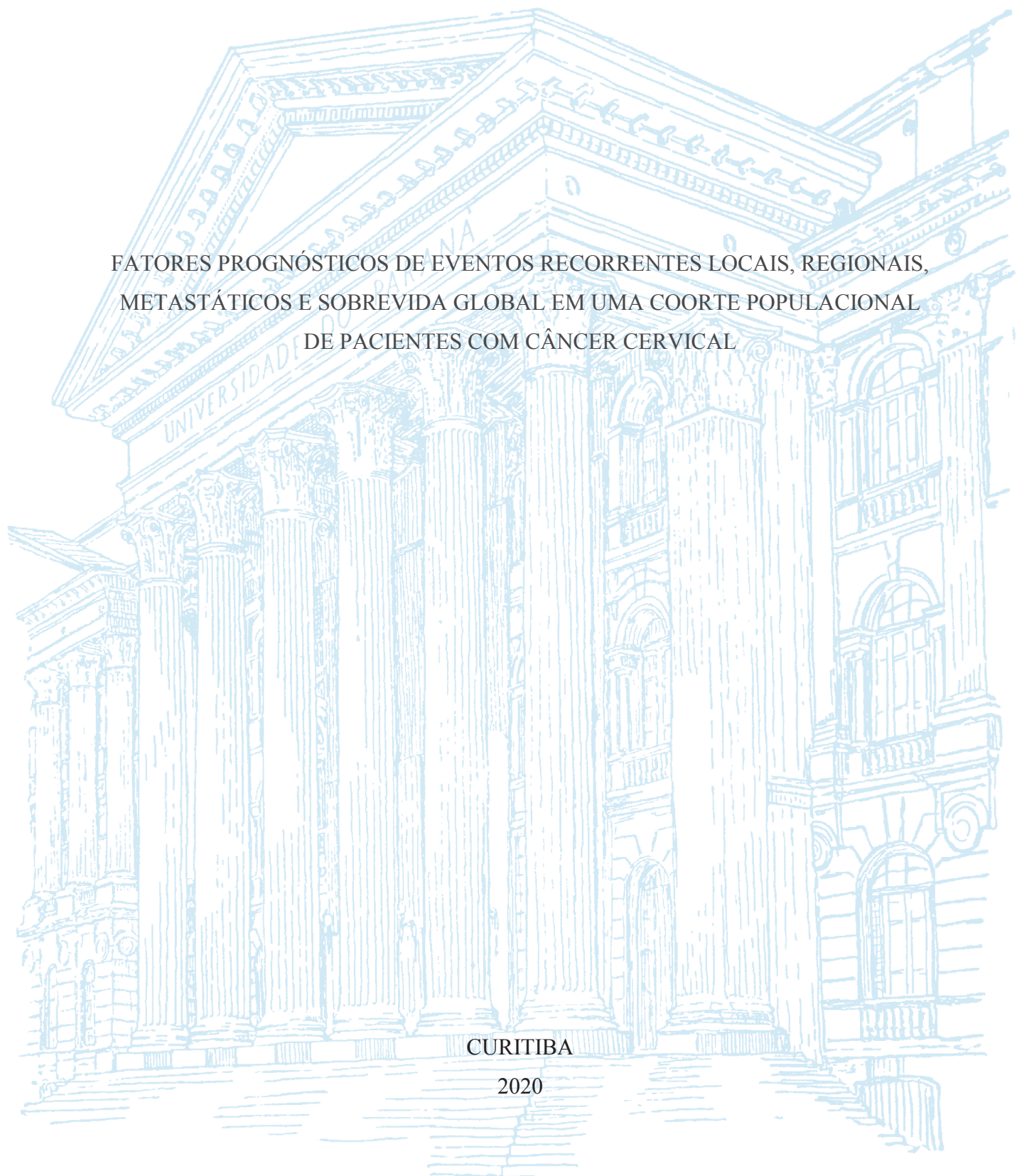
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ALEXANDRE DE FÁTIMA COBRE

FATORES PROGNÓSTICOS DE EVENTOS RECORRENTES LOCAIS, REGIONAIS,  
METASTÁTICOS E SOBREVIDA GLOBAL EM UMA COORTE POPULACIONAL  
DE PACIENTES COM CÂNCER CERVICAL

CURITIBA

2020



ALEXANDRE DE FÁTIMA COBRE

FATORES PROGNÓSTICOS DE EVENTOS RECORRENTES LOCAIS, REGIONAIS,  
METASTÁTICOS E SOBREVIDA GLOBAL EM UMA COORTE POPULACIONAL  
DE PACIENTES COM CÂNCER CERVICAL

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências de Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador(a): Prof. Dr. Roberto Pontarolo

Coorientador(a): Prof<sup>ª</sup> Dr.<sup>a</sup> Fernanda Tonin Stumpf

CURITIBA

2020

Cobre, Alexandre de Fátima

Fatores prognósticos de eventos recorrentes locais, regionais, metastáticos e sobrevida global em uma coorte populacional de pacientes com câncer cervical [recurso eletrônico] / Alexandre de Fátima Cobre – Curitiba, 2020.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.

Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2020.

Orientador: Professor Dr. Roberto Pontarolo.

Coorientadora: Professora. Dra. Fernanda Tonin Stumpf.

1. Câncer de colo do útero. 2. Sobrevida global. 3. Sobrevida livre de doença. 4. Método Kaplan-Meier. 5. Regressão de Cox. I. Pontarolo, Roberto. II. Stumpf, Fernanda Tonin. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 616.99466



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS  
FARMACÉUTICAS - 40001016042P8

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS FARMACÉUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **ALEXANDRE DE FÁTIMA COBRE** intitulada: **FATORES PROGNÓSTICOS DE EVENTOS RECORRENTES LOCAIS, REGIONAIS, METASTÁSICOS E SOBREVIDA GLOBAL EM UMA COORTE POPULACIONAL DE PACIENTES COM CÂNCER CERVICAL**, sob orientação do Prof. Dr. **ROBERTO PONTAROLO**, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 28 de Fevereiro de 2020.



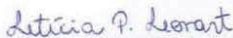
ROBERTO PONTAROLO

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)



YANNA DANTAS RATTMANN

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)



LETICIA PAULA LEONART GARMATTER

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

A minha família por todo amor e carinho apesar da distância.  
Ao meu orientador que me ajudou a vir ao Brasil e possibilitou a realização do meu  
grande sonho de me formar aqui no Brasil.

## AGRADECIMENTOS

Agradecer a Deus, por tornar realidade o meu sonho de fazer o mestrado aqui no Brasil.

Aos meus Pais, Damião Cobre e Maria de Fátima Fernando, pela educação, e por sempre me guiarem nas minhas escolhas e atitudes. Eles me ensinaram que nunca podemos deixar que dificuldades e frustrações destruam os nossos sonhos, ao contrário, devemos aprender a lidar com elas desde cedo, pois isso nos prepara para os desafios da vida adulta.

Aos meus irmãos, Fernando de Fátima Cobre, Orlando de Fátima Cobre, Maria Alice de Fátima Cobre e Albertina de Fátima Cobre e a minha falecida Irmã Anita de Fátima Cobre, que sacrificaram a sua formação, deixando de estudar para trabalhar e conseguir dinheiro para cobrir as despesas da minha formação, de modo a me tornar o primeiro membro da família com ensino superior.

As minhas amigas, Caroline, Aná Angelica e Paula, pelo acolhimento e ajuda nos primeiros dois meses da minha estadia aqui no Brasil.

Aos meus colegas e amigos do grupo de pesquisa Centro de Estudos em Biofarmácia (CEB), Breno, Raquel, Allan, Mariana, Reginaldo, Rebeca, pela calorosa recepção. Vocês sempre estiveram presentes para me ajudar para qualquer coisa. Aos amigos que fiz no GEATS e no Programa de Pos-Graduação em Ciências Farmacêuticas, obrigado.

À Faiza Baptista, que mesmo distante sempre esteve comigo, agradeço pela imensa paciência, compreensão, amor, por aceitar a minha ausência e compreender a importância de ter que viajar para o Brasil para alcançar essa grande conquista.

À comunidade da Igreja nossa senhora de Lourdes, em especial ao Padre Nobre e minha madrinha de crisma, Sra. Zilá e sua família, pelo acolhimento e amizade. Vocês foram minha segunda família aqui no Brasil. Deus abençoe vocês.

Meu especial agradecimento à minha coorientadora Fernanda Tonin, que sempre esteve disponível para me ajudar na pesquisa. Obrigado por ter me ensinado a escrever um artigo. Agradeço, acima de tudo, pela sua amizade. Deus a abençoe.

Finalmente, quero agradecer ao meu Anjo de guarda, o meu admirável professor e orientador Roberto Pontarolo, por ter me ajudado a vir ao Brasil fazer o mestrado. Agradeço imensamente pela confiança, paciência, orientação, amizade, apoio financeiro quando sempre precisei. Que Deus lhe pague o dobro.

*“Talvez não tenhamos conseguido fazer o melhor,  
mas lutamos para que o melhor fosse feito.  
Não somos o que deveríamos ser,  
mas Graças a Deus, não somos o que éramos antes”*  
*(Martin Luther King)*

## RESUMO

A cada ano, são registrados 570.000 novos casos de câncer de colo de útero no mundo, que representam a principal causa de mortalidade em mulheres com câncer. Diante disso, vários estudos epidemiológicos têm sido conduzidos para identificar potenciais fatores de risco para desenvolvimento da doença. Desta forma, o presente trabalho objetivou avaliar a Sobrevida Específica de Doença (SED) e fatores prognósticos associados ao câncer de colo de útero, bem como Sobrevida Livre de Doença (SLD) e fatores relacionados às recidivas local, regional e distal. Foi realizado um estudo observacional de coorte retrospectivo a partir de uma base de dados de registro hospitalares de câncer de colo de útero da Fundação Oncocentro (São Paulo, Brasil) no período de 2000 - 2018. Para a análise de SED e SLD, foram coletadas informações como características sociodemográficas, tempo de admissão até o diagnóstico, tempo de espera para o início do tratamento após o diagnóstico, categoria de atendimento à admissão e tipos de tratamentos utilizados. As análises de sobrevida tanto no estudo da SED e SLD, foram realizadas utilizando os métodos Kaplan-Meier, teste log-rank, Breslow, Tarone-Ware e regressão de Cox tempo-dependente. Medidas de desfecho foram reportadas como hazard ratio (HR), com os seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95). A coorte contou com 36.038 pacientes. A SED foi de 12,5 anos (IC 95 12,42-12,67). O modelo de regressão de Cox tempo-dependente indicou que os fatores prognósticos estatisticamente associados à morte foram: ser analfabeto/ ter ensino fundamental incompleto ou ter ensino fundamental completo; idade maior que 20 anos, tempo de admissão até o diagnóstico maior que 60 dias, tempo de espera para o início de tratamento maior que 60 dias e adenocarcinoma no estágio IV. A cirurgia isolada foi associada estatisticamente a ganhos de SED e SLD de 17,20 (IC 95 17,06-17,36) anos e 18,56 (IC 95 18,45-18,67) anos, respectivamente. Esta também foi associada à redução em recidivas local, regional e distal (sobrevida livre de recidiva de 18,92, IC 95 18,83-19,00, anos). O nível de escolaridade e estágio clínico foram dois importantes fatores prognósticos associados à recidiva local, regional e distal. A radioterapia, sozinha ou associada à cirurgia, foi considerada fator protetor em todos tipos de recidivas. O acesso aos cuidados primários de saúde, incluindo a disseminação de informações sobre estratégias de prevenção do câncer do colo do útero, o diagnóstico e tratamento precoces podem melhorar as taxas de sobrevivência entre as mulheres com câncer de colo de útero.

**Palavras-chave:** câncer de colo de útero. Sobrevida Específica de Doença. Sobrevida Livre de Doença. Kaplan-Meier. Regressão de Cox tempo-dependente



## ABSTRACT

Every year there are around 570,000 new cases of cervical cancer worldwide, which represents the leading cause of death in women with cancer. In this context, several epidemiological studies have been conducted to identify potential risk factors associated with cervical cancer. The aim of this present study was to evaluate the Disease-Specific Survival (DSS) and cervical cancer prognostic factors, as well Disease-Free Survival (DFS) and factors associated with local, regional and distant recurrence. A retrospective cohort study was performed using data from hospital registry database of the Oncocentro Foundation (São Paulo, Brazil) (2000-2018). For the DSS analysis, information on sociodemographic characteristics, time from admission to diagnosis, lag-time to start treatment after diagnosis, category of admission care and types of treatments used were collected. For the DFS analysis we collected all information used in the DSS, except the time from admission to diagnosis and lag-time to start treatment. Survival analyses were performed using the Kaplan-Meier, log-rank, Breslow, Tarone-Ware, time-dependent Cox regression. Effect measures were reported as hazard ratio (HR) with respective 95% confidence intervals (CI). The cohort included 38,038 patients. The DSS was 12.5 years (CI 12.42-12.67). The time-dependent Cox regression model indicated that the prognostic factors statistically associated with death were: being illiterate/incomplete elementary school or having complete elementary school; age over 20 years, admission to diagnosis time greater than 60 days, lag-time to start treatment greater than 60 days, and stage IV adenocarcinoma. Surgery alone was statistically associated with gains in DSS and DFS with 17.20 (17.06-17.36) years and 18.56 (CI 18.45-18.67) years, respectively. Surgery was also associated with reduction in recurrences (survival of 18.92 (CI 18.83-19.00) years). Education level and clinical status were the two important prognostic factors associated with local, regional and distant recurrences. Radiotherapy, alone or associated with surgery, was the protective treatment of all types of recurrences. The access to primary care, including information of cervical cancer prevention, early diagnosis and treatment may improve survival rates in women with this cancer.

**Keywords:** Cervical Cancer. Disease-Specific Survival. Disease Free Survival. Kaplan-Meier. Time-dependent covariate. Cox Regression

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - INCIDÊNCIA MUNDIAL DO CANCER DE COLO DE ÚTERO EM 2018 .....	23
FIGURA 2 - DISTRIBUIÇÃO REGIONAL ESPECÍFICA DA INCIDÊNCIA E MORTALIDADE POR CANCER DE COLO DE ÚTERO (CCU) EM 2018.....	23
FIGURA 3 - INCIDÊNCIA DE CANCER DE CCU NO BRASIL, TRIÊNIO 2020- 2022 .....	24
FIGURA 4 - ESTADIAMENTO DE CCU SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DA FIGO .....	29
FIGURA 5 - DEFINIÇÃO DO EVENTO DE INTERESSE E DA CENSURA.....	33
FIGURA 6 - EXEMPLO DE FUNÇÕES DENSIDADE DE PROBABILIDADE.....	35
FIGURA 7 - FUNÇÃO DE SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES TRATADOS POR MEDICAMENTO A (GRUPO 1) E MEDICAMENTO B (GRUPO 2).....	37
FIGURA 8- FUNÇÃO DE RISCOS INSTANTÂNEOS DE TRÊS GRUPOS DE PACIENTES QUE FORAM TRADOS COM O PROTOCOLOS I, II E III.....	38
FIGURA 9 - FLUXOGRAMA DE OBTENÇÃO DA COORTE DO ESTUDO.....	49
FIGURA 10 - CLASSIFICAÇÃO DOS DESFECHOS DA COORTE DO ESTUDO.....	53
FIGURA 11 - FLUXOGRAMA DE OBTENÇÃO DA COORTE DO ESTUDO DE SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA.....	87

## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – NÚMERO DE CASOS DE CÂNCER DE COLO DE ÚTERO EM FUNÇÃO DO ANO DE DIAGNÓSTICO, 2000-201.....	52
GRÁFICO 2 - CURVA DE SOBREVIVÊNCIA ESPECÍFICA DE DOENÇA .....	53
GRÁFICO 3 - CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA ESPECÍFICA DE DOENÇA SEGUNDO A FAIXA ETÁRIA .....	54
GRÁFICO 4 - CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA ESPECÍFICA DE DOENÇA SEGUNDO O NÍVEL DE ESCOLARIDADE.....	55
GRÁFICO 5 - CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA ESPECÍFICA DE DOENÇA SEGUNDO O TEMPO DESDE A ADMISSÃO HOSPITALAR ATÉ O DIAGNÓSTICO.....	56
GRÁFICO 6 - CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA ESPECÍFICA DE DOENÇA SEGUNDO O TEMPO DESDE O DIAGNÓSTICO ATÉ O INÍCIO DE TRATAMENTO.....	57
GRÁFICO 7 - CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA ESPECÍFICA DE DOENÇA SEGUNDO O ESTÁDIO CLÍNICO.....	59
GRÁFICO 8 - CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA ESPECÍFICA DE DOENÇA SEGUNDO A MORFOLOGIA DO TUMOR NA AMOSTRA GERAL E ESTÁDIO CLÍNICO.....	61
GRÁFICO 9 - CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA ESPECÍFICA DE DOENÇA SEGUNDO O TIPO DE TRATAMENTO EM CADA ESTÁDIO CLÍNICO .....	65
GRÁFICO 10 – CURVAS HAZARDS DE SOBREVIVÊNCIA ESPECÍFICA DE DOENÇA SEGUNDO A FAIXA ETÁRIA, ESCOLARIDADE, TEMPO DESDE A ADMISSÃO ATÉ O DIAGNÓSTICO, TEMPO DESDE DIAGNÓSTICO ATÉ O INÍCIO DO TRATAMENTO E ESTÁDIO CLÍNICO.....	68
GRÁFICO 11 – CURVAS HAZARDS DE SOBREVIVÊNCIA GLOBAL SEGUNDO A MORFOLOGIA NA AMOSTRA GERAL E ESTÁDIO CLÍNICO .....	70
GRÁFICO 12 – CURVAS HAZARDS DE SOBREVIVÊNCIA GLOBAL DOS TRATAMENTOS EM CADA ESTÁDIO CLÍNICO.....	73
GRÁFICO 13 – CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA GLOBAL SEGUNDO O ESTÁDIO CLÍNICO EM PACIENTES ANALFABETOS E DE NÍVEL MÉDIO/SUPERIOR .....	75
GRÁFICO 14 - CURVA DE SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE RECÍDIVA LOCAL.....	89

GRÁFICO 15 - CURVA DE SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE DOENÇA (RECIDIVA REGIONAL).....	90
GRÁFICO 16 - CURVA DE SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE DOENÇA (RECIDIVA DISTAL).....	90
GRÁFICO 17 - CURVA DE SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE DOENÇA SEGUNDO A FAIXA ETÁRIA, NÍVEL DE ESCOLARIDADE, MORFOLOGIA E ESTADIO CLÍNICO.....	96
GRÁFICO 18 - CURVA DE SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE DOENÇA SEGUNDO OS TIPOS DE TRATAMENTOS EM CADA ESTADIO CLÍNICO.....	101
GRÁFICO 19 – CURVAS HAZARDS DE SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE DOENÇA SEGUNDO A FAIXA ETÁRIA, ESCOLARIDADE, ESTADIO CLÍNICO E MORFOLOGIA.....	107
GRÁFICO 20 – CURVAS HAZARDS DE SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE DOENÇA SEGUNDO OS TRATAMENTOS EM CADA ESTADIO CLÍNICO.....	113

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - COMPARAÇÃO DAS TÉCNICAS ESTATÍSTICAS USADAS NA ANÁLISE CLÁSSICA E NA ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA .....	34
QUADRO 2 - CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E DA ATENÇÃO A SAÚDE DAS MULHERES COM CCU, SÃO PAULO (2000-2018).....	50
QUADRO 3 - SOBREVIDA ESPECÍFICA DE DOENÇA SEGUNDO AS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E DE ASSISTÊNCIA À SAÚDE DAS MULHERES COM CCU. SÃO PAULO (BRASIL), 2000-2018.....	57
QUADRO 4 - SOBREVIDA ESPECÍFICA DE DOENÇA SEGUNDO A MORFOLOGIA DO TUMOR.....	60
QUADRO 5 - SOBREVIDA ESPECÍFICA DE DOENÇA SEGUNDO O TIPO DE TRATAMENTO EM CADA ESTADIO CLÍNICO. ESTADO DE SÃO PAULO (BRASIL), 2000-2018.....	63
QUADRO 6 - ANÁLISE MULTIVARIADA DE REGRESSÃO DE COX TEMPO-DEPENDENTE PARA INVESTIGAÇÃO DOS FATORES PROGNÓSTICOS. SÃO PAULO, 2000-2018 .....	67
QUADRO 7 - ANÁLISE UNIVARIADA DE REGRESSÃO DE COX TEMPO-DEPENDENTE PARA INVESTIGAÇÃO DAS MORFOLOGIAS ASSOCIADAS A MORTE POR CCU. SÃO PAULO, 2000-2018.....	69
QUADRO 8 - ANÁLISE UNIVARIADA DE REGRESSÃO DE COX TEMPO-DEPENDENTE PARA INVESTIGAÇÃO DOS TRATAMENTOS PROTETORES DA MORTE POR CCU. SÃO PAULO, 2000-2018.....	71
QUADRO 9 - ANÁLISE UNIVARIADA DE REGRESSÃO DE COX TEMPO-DEPENDENTE PARA INVESTIGAÇÃO DE EFEITOS COMPETITIVOS DE SG DE CCU - SP. 2000-2018.....	75
QUADRO 10 - ANÁLISE UNIVARIADA DE REGRESSÃO DE COX TEMPO-DEPENDENTE PARA INVESTIGAÇÃO DE EFEITOS COMPETITIVOS DE SOBREVIDA ESPECÍFICA DE DOENÇA DE CCU - SP. 2000-2018 .....	75
QUADRO 11 - FATORES PROGNÓSTICOS PROTECTORES ASSOCIADOS A SOBREVIDA ESPECÍFICA DE DOENÇA DE CCU DAS MULHERES, DE ACORDO COM O NÍVEL DE EDUCAÇÃO. SÃO PAULO, 2000-2018 .....	76

QUADRO 12 - CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E DE CUIDADOS DE SAÚDE DAS MULHERES COM CCU. SÃO PAULO. 2000-2019.....	88
QUADRO 13 - SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE DOENÇA SEGUNDO AS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E DE ASSISTÊNCIA À SAÚDE DA RECIDIVA LOCAL, REGIONAL E DISTAL DAS MULHERES COM CCU. SÃO PAULO, 2000-2019 .....	93
QUADRO 14 - SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE DOENÇA SEGUNDO O TIPO DE TRATAMENTO NA RECIDIVA LOCAL, REGIONAL E DISTAL, DAS MULHERES COM CCU. SÃO PAULO (2000-2019).....	99
QUADRO 15 - MODELO DE REGRESSÃO DE COX TEMPO-DEPENDENTE MULTIVARIADO PARA INVESTIGAÇÃO DOS FATORES PROGNÓSTICOS ASSOCIADOS À RECIDIVA LOCAL.....	104
QUADRO 16 - MODELO DE REGRESSÃO DE COX-TEMPO DEPENDENTE MULTIVARIADO PARA INVESTIGAÇÃO DOS FATORES PROGNÓSTICOS ASSOCIADOS À RECIDIVA REGIONAL.....	105
QUADRO 17 - MODELO DE REGRESSÃO DE COX TEMPO DEPENDENTE MULTIVARIADO PARA INVESTIGAÇÃO DOS FATORES PROGNÓSTICOS ASSOCIADOS À RECIDIVA DISTAL .....	106
QUADRO 18 - MODELO DE REGRESSÃO DE COX TEMPO-DEPENDENTE UNIVARIADO PARA INVESTIGAÇÃO DOS TRATAMENTOS PROTETORES DA RECIDIVA LOCAL.....	110
QUADRO 19 - MODELO DE REGRESSÃO DE COX TEMPO DEPENDENTE UNIVARIADO PARA INVESTIGAÇÃO DOS TRATAMENTOS PROTETORES DA RECIDIVA REGIONAL.....	111
QUADRO 20 - MODELO DE REGRESSÃO DE COX TEMPO-DEPENDENTE UNIVARIADO PARA INVESTIGAÇÃO DOS TRATAMENTOS PROTETORES DA RECIDIVA DISTAL.....	112

## LISTA DE EQUAÇÕES

EQUAÇÃO 1-FUNÇÃO DENSIDADE DE PROBABILIDADE.....	35
EQUAÇÃO 2-FUNÇÃO DE SOBREVIVÊNCIA.....	36
EQUAÇÃO 3- FUNÇÃO DE RISCO INSTANTÂNEO.....	37
EQUAÇÃO 4- REGRESSÃO DE RISCOS PROPORCIONAIS DE COX.....	40
EQUAÇÃO 5 -MODELO DE REGRESSÃO DE COX TEMPO-DEPENDENTE.....	41

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCU	-Câncer de colo de útero
CID	-Classificação internacional de doenças
DNA	-Ácido desoxiribonucleico
FIGO	-Federação Internacional de Ginecologia e Obstetria
HR	-Hazard ratio
HPV	-Vírus de papiloma humano
INCA	-Instituto nacional do câncer
NIC	-Neoplasias intra-epiteliais cervicais
KM	-Kaplan-Meier
RR	-Risco relativo
OR	- <i>Odds ratio</i>
SED	-Sobrevida Específica de Doença
SG	-Sobrevida global
SP	-São Paulo
SPSS	- <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SLD	-Sobrevida livre de doença
TMS	-Tempo Médio de Sobrevida



## SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO .....	18
1.1.OBJECTIVO GERAL.....	20
2.REVISÃO DA LITERATURA.....	21
2.1.ETIOLOGIA DE CÂNCER DE COLO DE ÚTERO.....	21
2.2.EPIDEMIOLOGIA DE CÂNCER DE COLO DE ÚTERO .....	22
2.2.1.DADOS MUNDIAIS .....	22
2.2.2.EPIDEMIOLOGIA DE CÂNCER DE COLO DE ÚTERO NO BRASIL .....	24
2.2.3.CONTROLE DE CANCER DE COLO DE ÚTERO NO BRASIL.....	25
2.3.1.ESTRATEGIAS DE PREVENÇÃO E RASTREAMENTO DE CÂNCER DE COLO DE ÚTERO .....	25
2.3.2.BARREIRAS PARA O CONTROLE DE CANCER DE COLO DE ÚTERO .....	26
2.4.DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE COLO DE ÚTERO .....	27
2.5.TRATAMENTO DE CÂNCER DE COLO DE ÚTERO .....	29
2.6.SOBREVIDA E FATORES PROGNÓSTICOS.....	30
2.7.MÉTODOS DE ANÁLISE DE SOBREVIDA.....	30
2.7.1.BREVE HISTORIAL DE ANÁLISE DE SOBREVIDA .....	30
2.7.2.VOCABULÁRIO BÁSICO DE ANÁLISE DE OBREVIDA.....	32
2.7.3.TIPOS DE ESTUDOS ONCOLÓGICOS QUE UTILIZAM A ANÁLISE DE SOBREVIDA .....	33
2.7.4.DIFERENÇAS ENTRE A ANÁLISE CLÁSSICA E DE SOBREVIDA .....	34
2.8.MÉTODOS DE ANÁLISE DE SOBREVIDA .....	35
2.8.1.TÁBUA DE VIDA.....	39
2.8.2.MÉTODO DE KAPLAN-MEIER .....	39
2.8.3.TESTES DE COMPARAÇÃO DAS CURVAS DE SOBREVIVENCIA DE KAPLAN-MEIER.....	39
2.8.4.MODELO DE REGRESSÃO DE RISCOS PROPORCIONAIS DE COX.....	40
2.8.5.MODELO DE REGRESSÃO DE COX TEMPO-DEPENDENTE.....	41
CAPÍTULO I: SOBREVIDA GLOBAL E FATORES PROGNÓSTICOS ASSOCIADOS EM PACIENTES COM CANCER DE COLO DE ÚTERO DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2000-2018 .....	42
1.INTRODUÇÃO .....	43
2.1.OBJECTIVO GERAL.....	45

2.2.OBJECTIVOS ESPECÍFICOS .....	45
3.MATERIAL E MÉTODOS .....	46
3.1.TIPO DE ESTUDO .....	46
3.2.COLETA DE DADOS .....	46
3.3.ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	47
4.RESULTADOS.....	49
4.1.CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E TERAPEÚTICAS DAS PACIENTES .....	50
4.2.NÚMERO DE CASOS DE CÂNCER DE COLO DE ÚTERO EM FUNÇÃO DO ANO DE DIAGNÓSTICO, 2000-2017 .....	51
4.3.ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA ESPECÍFICA DE DOENÇA.....	52
4.4.SOBREVIVÊNCIA ESPECÍFICA DE DOENÇA SEGUNDO O NÍVEL DE ESCOLARIDADE .....	55
4.5.SOBREVIVÊNCIA ESPECÍFICA DE DOENÇA SEGUNDO O TEMPO DE ESPERA DESDE ADMISSÃO ATÉ O DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE COLO DE ÚTERO.....	55
4.6.SOBREVIVÊNCIA ESPECÍFICA DE DOENÇA SEGUNDO O TEMPO DE ESPERA PARA O INÍCIO DE TRATAMENTO, APÓS O DIAGNÓSTICO .....	56
4.7.SOBREVIVÊNCIA ESPECÍFICA DE DOENÇA SEGUNDO O ESTÁDIO CLÍNICO.....	58
4.8.SOBREVIVÊNCIA ESPECÍFICA DE DOENÇA SEGUNDO A MORFOLOGIA .....	59
4.9.SOBREVIVÊNCIA ESPECÍFICA DE DOENÇA SEGUNDO O TRATAMENTO REALIZADO EM CADA ESTÁDIO CLÍNICO.....	62
4.10.INVESTIGAÇÃO DOS FATORES PROGNÓSTICOS ASSOCIADOS A MORTE POR CÂNCER DE COLO DE ÚTERO .....	66
4.10.1. ANÁLISE MULTIVARIADA: MODELO DE REGRESSÃO DE COX TEMPO DEPENDENTE .....	66
4.10.2.ANÁLISE UNIVARIADA: REGRESSÃO DE COX TEMPO DEPENDENTE.....	69
5. DISCUSSÃO.....	77
6.CONCLUSÃO .....	80
CAPÍTULO II: SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE DOENÇA E FATORES PROGNÓSTICOS ASSOCIADOS A RECIDIVA LOCAL, REGIONAL E DISTAL EM PACIENTES COM CÂNCER DE COLO DE ÚTERO DO ESTADO DE SÃO PAULO.....	
1.INTRODUÇÃO .....	82
2.1.OBJECTIVO GERAL.....	84
2.2.OBJECTIVOS ESPECÍFICOS .....	84
3.MATERIAL E MÉTODOS .....	85

3.1.TIPO DE ESTUDO .....	85
3.2.COLETA DOS DADOS.....	85
3.3.ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	86
4.RESULTADOS .....	87
4.1.CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E DE CUIDADOS DE SAÚDE DAS MULHERES COM CCU .....	88
4.2.SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA.....	89
4.3.SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA SEGUNDO AS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS.....	91
4.4.SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA SEGUNDO A MORFOLOGIA TUMORAL.....	91
4.5.SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA SEGUNDO O ESTADIO CLÍNICO .....	92
4.6.SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA SEGUNDO OS TRATAMENTOS.....	98
4.7.INVESTIGAÇÃO DOS FATORES PROGNÓSTICOS ASSOCIADOS A RECIDIVA LOCAL, REGIOBAL E DISTAL DE CÂNCER DE COLO DE ÚTERO.....	103
4.7.1.ANÁLISE MULTIVARIADA: REGRESSÃO DE COX TEMPO-DEPENDENTE.....	103
4.7.2.ANÁLISE UNIVARIADA DE REGRESSÃO DE COX TEMPO DEPENDENTE.....	109
5.DISSCUSSÃO .....	115
6.CONCLUSÃO.....	117
7. REFERÊNCIAS .....	118

## 1. INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero (CCU), causado pelo vírus do papiloma humano (HPV), está entre as cinco doenças malignas mais comuns no sexo feminino, com uma estimativa de 570.000 novos casos que corresponde 15.1/100 mil mulheres a cada ano em todo o mundo. Embora a incidência e a mortalidade relacionadas a esse câncer tenham diminuído levemente nos últimos anos em países desenvolvidos devido à disponibilidade de programas de rastreamento populacional (por exemplo, exame citopatológico de Papanicolaou), essa não é a realidade para os países emergentes. No Brasil, onde a incidência de câncer do colo do útero no triênio 2020-2022 será de 16.590 casos com um risco estimado de 15,43/100 mil mulheres (BRASIL, 2020).

O sucesso do tratamento do câncer do colo do útero depende da combinação de diferentes abordagens, como cirurgia, quimioterapia e radioterapia, que devem ser selecionadas de acordo com o estágio do tumor e as condições clínicas. Pacientes com câncer de colo de útero em estágio inicial tratados com cirurgia ou radioterapia provavelmente apresentam um bom prognóstico. No entanto, ainda podem ocorrer falhas substanciais no tratamento, especialmente em pacientes em estágio avançado, porque nem sempre os pacientes recebem tratamentos completos ou adequados de acordo com os protocolos recomendados (FLORES-LUNA; SALAZAR-MARTINEZ; RIOS, 2001; SCHAD et al., 2019). Um estudo realizado nos Estados Unidos que analisou a sobrevida de pacientes com CCU localmente avançado diagnosticados entre 2004-2012 mostrou que todos os componentes do tratamento necessários para aumentar as taxas de sobrevida (quimioterapia, braquiterapia e radioterapia externa pélvica) no câncer do colo do útero foram entregues a apenas 40% dos pacientes (ROBIN et al., 2016).

A sobrevivência tem sido considerada como um indicador na avaliação da eficácia dos diferentes tratamentos contra o câncer e ela deve ser considerada juntamente com a incidência e mortalidade em uma determinada região. A sobrevivência em diferentes populações pode ser influenciada por uma série de fatores prognósticos, como idade, tempo de diagnóstico e variáveis relacionadas ao tumor (ex.: tipo morfológico, espaço, volume) (QUINN et al., 2017; WELCH; SCHWARTZ, 2015). Nesse contexto, estudos epidemiológicos sobre os fatores de risco da doença, sobrevida do paciente e preditores determinantes da doença são importantes na definição das políticas de saúde mais apropriadas e abrangentes (QUINN; SAMET, 2010).

Os estudos abordando câncer de colo de útero no Brasil, em sua maioria, tem como foco o perfil epidemiológico (BETIOL et al., 2016; GIRIANELLI; GAMARRA; BUSTAMANTE-TEIXEIRA, 2010; MACIEL et al., 2013; VALE et al., 2016) ou programas de rastreio (CYTOPATHOLOGY, 2017; DAMACENA; JANEIRO-RJ, 2013). Poucos são os estudos que abordam o assunto de sobrevida e fatores prognósticos. Quando realizados, são conduzidos em hospitais de forma isolada, com pequeno tamanho amostral e, em geral, contendo somente uma análise descritiva da sobrevida das pacientes (PAULO et al., 2018).

Levando em consideração o apresentado, o presente trabalho foi realizado em duas etapas complementares, com o seguintes objetivos: 1) conduzir um estudo epidemiológico de coorte retrospectiva analisando a sobrevida global e fatores prognósticos associados à morte por câncer de colo de útero, e 2) avaliar a sobrevida livre de doença e fatores prognósticos associados à recidiva local, regional e distal (metastásica) em pacientes com câncer de colo de útero no estado de São Paulo, Brasil, em um período de 18 anos.

### 1.1. OBJETIVO GERAL

Analisar a sobrevida global e investigar fatores prognósticos associados à mortalidade em pacientes com câncer de colo de útero no estado de São Paulo, Brasil.

Analisar a sobrevida livre de doença e investigar fatores prognósticos associados à recidiva local, regional e distal (metastásica) em pacientes com câncer de colo de útero do estado de São Paulo, Brasil.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. ETIOLOGIA DO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO

A palavra “câncer” é o nome dado ao conjunto de mais de 100 tipos de doenças que têm em comum o crescimento descontrolado de células com tendência de invasão a órgãos vizinhos. A classificação dos diferentes tipos de câncer tem por base a localização primária do tumor, no caso do Câncer de Colo de Útero (CCU) o órgão-alvo é o útero, especificamente, o colo (INCA, 2019b).

Estudos demonstraram que a infecção por alguns tipos oncogênicos de Papilomavírus Humanos (HPV), transmitido comumente por relações sexuais, está associada ao desenvolvimento de lesões malignas precursoras do câncer de colo de útero (BISELLI; ALMEIDA; SMEARS, 2008). Já foram descritos mais de 100 tipos diferentes de HPV, dos quais 14 são cancerígenos, também designados de subtipos de alto risco. Cerca de 70% dos casos de câncer de colo de útero são associados aos subtipos oncogênicos HPV 16 e 18 (OPAS, 2019) e os restantes 30% dos casos são atribuídos aos outros subtipos de HPV considerados de baixo risco oncogênico.

No colo de útero, a infecção ocorre inicialmente nas células basais através de pequenas lesões de tecido ou no período em que as células escamosas estão em processo de metaplasia na zona de transformação, quando as células basais estão expostas (FERNANDES BRENNAN; SYRJÄNEN, 2003; MURTA et al., 2000). Sendo o HPV um vírus de DNA, os seus genes podem afetar o controle do ciclo celular do hospedeiro. Proteínas de HPV de alto risco (ex.: E6 e E7), ligam-se com as proteínas responsáveis pela regulação do ciclo celular do hospedeiro, causando a alteração do DNA, originando em câncer de colo de útero ou em lesões precursoras. Além da infecção pelo vírus HPV, é importante destacar que a imunologia do paciente, tipo de vírus, carga viral e a persistência da infecção HPV desempenham papel importante no desenvolvimento de lesões malignas como as neoplasias intra-epiteliais cervicais (NIC), que são precursoras de câncer de colo de útero (BISELLI; ALMEIDA; SMEARS, 2008).

A maioria dos casos de infecção por vírus HPV não chega a desenvolver o câncer, apenas resultando em algumas verrugas, que regridem. Uma pequena porcentagem de mulheres chega a desenvolver o câncer de colo de útero. Na maioria dos casos, nos estádios iniciais a doença se

manifesta de forma assintomática (chegando a durar cerca de 10 a 30 anos para o aparecimento das primeiras lesões), evoluindo para quadros de secreção vaginal anormal, perda de peso, fadiga, sangramento vaginal intermitente ou após as relações sexuais, dor abdominal acompanhadas por queixas urinárias, entre outros (BRASIL, 2002a; FRANCO et al., 1999; SANTANA, 2016).

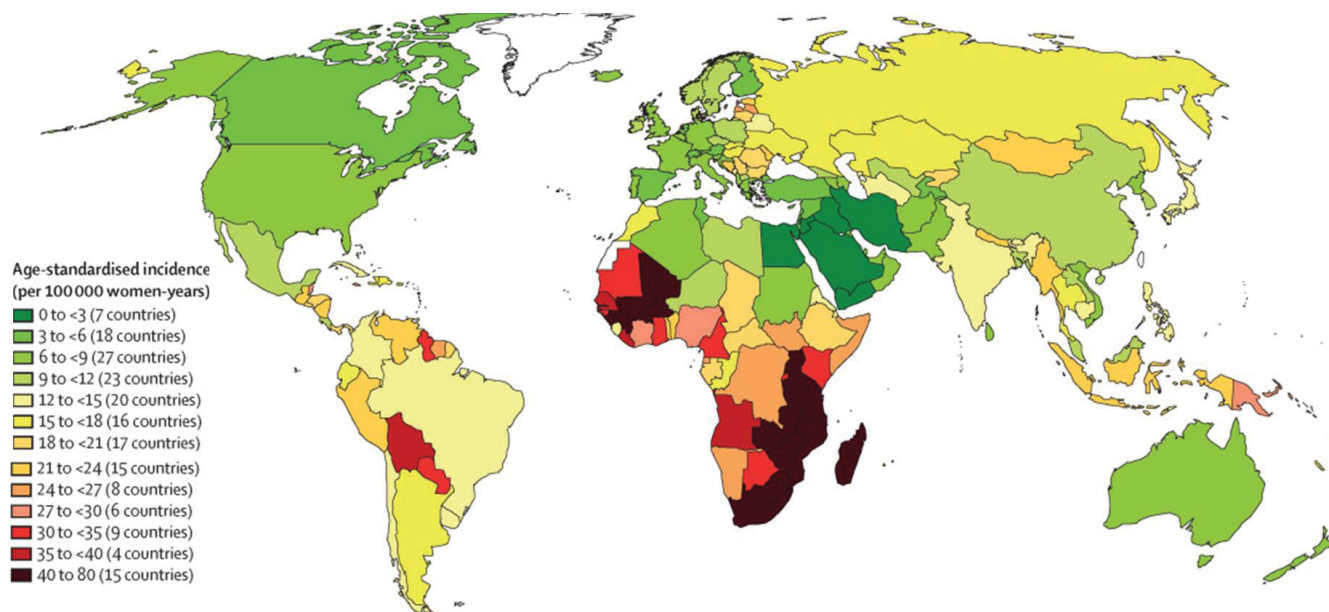
## 2.2. EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO

### 2.2.1. DADOS MUNDIAIS

O CCU constitui um grande problema de saúde pública que atinge mulheres mundialmente (SOARES, MC., MISHIMA, SM., MEINCKE, SMK., SIMINO, 2010). Em 2018, a estimativa de CCU foi de 570.000 novos casos e 311.000 mortes em todo o mundo. Esta doença é classificada como sendo a quarta mais frequente (6.6%) e a quarta principal causa de mortalidade entre os cânceres de sexo feminino. Embora a incidência e a mortalidade relacionadas a esse câncer tenham diminuído nos últimos anos em muitos países desenvolvidos, devido à disponibilidade de programas de rastreamento populacional (por exemplo, exame citopatológico de Papanicolaou), essa não é a realidade para os países emergentes, principalmente em países do continente africano (figura 1). Em termos regionais, as maiores taxas de incidência e mortalidade são registradas na África austral (sendo a Suazilândia o país com maior taxa de incidência), África oriental (Malawi e Zimbábue com maiores taxas de mortalidade) e África ocidental (Mali, Guiné e Burquina Faso). A Figura 2 apresenta os dados das estimativas regionais de incidência e mortalidade por CCU em 2018. (BRAY et al., 2018; WHO, 2018).

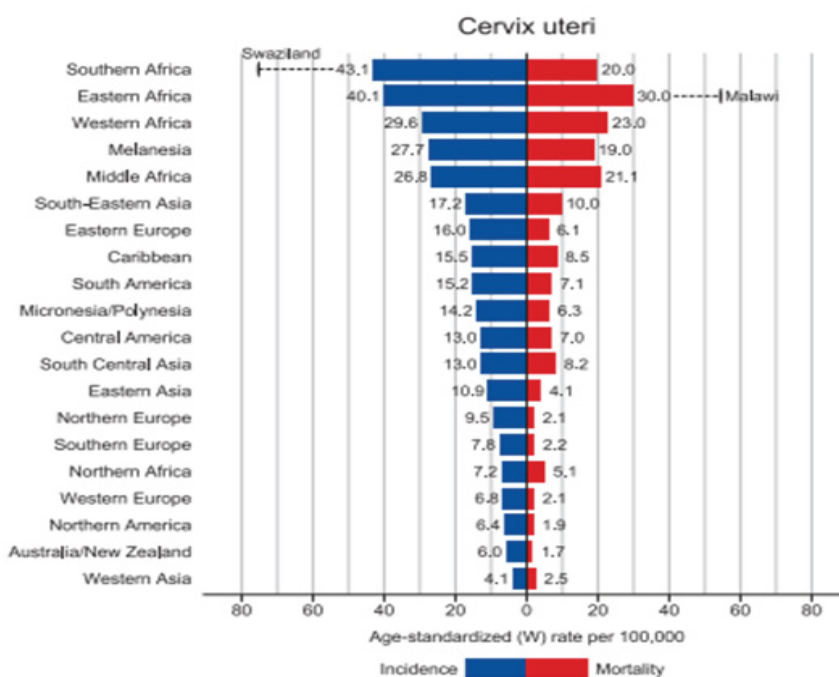


FIGURA 1 - INCIDÊNCIA MUNDIAL DO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO EM 2018



FONTE: WHO (2018)

FIGURA 2 - DISTRIBUIÇÃO REGIONAL ESPECÍFICA DA INCIDÊNCIA E MORTALIDADE POR CÂNCER DE COLO DE ÚTERO EM 2018

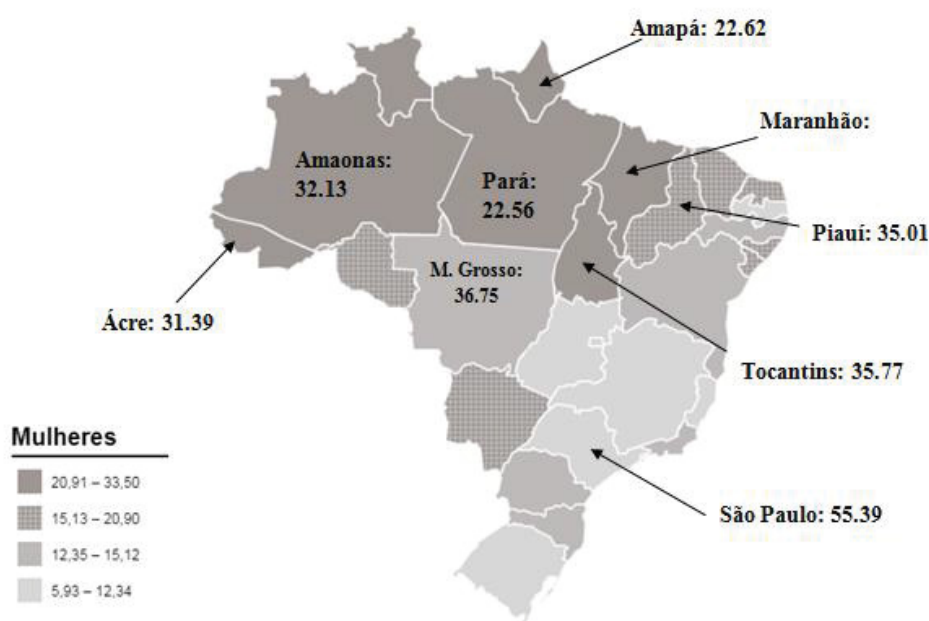


FONTE: GLOBOCAN (2018)

### 2.2.2. EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO NO BRASIL

No Brasil, a estimativa para cada ano do triênio 2020-2022 foi de 16.590 casos novos de CCU com um risco estimado de 15,43 casos a cada 100 mil mulheres, sendo o quarto tipo de câncer mais comum em mulheres com uma percentagem de 7.41%, perdendo apenas para os cânceres de pele não melanoma, mama (9.21%) e o câncer de pulmão (5.6%). Sem levar em consideração os tumores de pele não melanoma, o CCU ocupa a segunda posição em termos de incidência nas regiões centro-oeste, nordeste e norte, com uma estimativa de 15,92/100 mil mulheres, 17,62/100 mil mulheres e 21,20/100 mil mulheres, respectivamente. Na região e sul (17,48/100 mil mulheres) e sudeste (12,01/100 mil mulheres) é o quarto e quinto mais incidente, respectivamente. Em termos de mortalidade, em 2017, foram registrados 6.385 óbitos, e a taxa de mortalidade de 6.17/100 mil (BRASIL, 2020). A Figura 3 apresenta o mapa de incidência de CCU em cada estado do Brasil para o triênio 2020-2022, esses dados estão expressos em 100 mil mulheres.

FIGURA 3 - INCIDÊNCIA DE CÂNCER DE COLO DE ÚTERO NO BRASIL, TRIÊNIO 2020-2022



FONTE: INCA (2020)

## 2.3. CONTROLE DE CÂNCER DE COLO DE ÚTERO NO BRASIL

### 2.3.1. ESTRATÉGIAS PARA PREVENÇÃO E RASTREAMENTO DE CÂNCER DE COLO DE ÚTERO

O controle de CCU no Brasil constitui uma das prioridades da agenda do Ministério de Saúde e está integrado no Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT). Quando os primeiros sintomas de CCU começam a surgir, geralmente a doença já se encontra na fase avançada. Isso acontece porque o CCU tem uma evolução muito lenta. Em vista disso, surge a necessidade de realização de exame citopatológico (exame Papanicolau) para detecção precoce das lesões precursoras de CCU.

O exame citopatológico é considerado como a estratégia pública mais efetiva, de baixo custo e segura para rastreio e detecção precoce de CCU. As diretrizes para o rastreamento de CCU publicadas em 2016 recomendam a realização do exame citopatológico em mulheres com a faixa etária entre 25-64 anos, a cada 3 anos após 2 exames citopatológicos consecutivos com resultados normais. Caso os resultados detectem lesões de baixo grau, as mulheres são submetidas à repetição dos exames em seis meses (BRASIL, 2017).

O procedimento para a realização do exame citopatológico é relativamente simples. A técnica consiste na raspagem do colo do útero e coleta do material citológico para a análise microscópica. A coleta do material celular consiste na utilização de um espécuro na vagina. O profissional de saúde faz uma inspeção visual do colo de útero. Com ajuda de uma espátula de madeira e escovinha, o profissional de saúde faz uma pequena escamação na superfície externa e interna do colo de útero. O material celular colhido é colocado numa lâmina para o estudo microscópico. Essa técnica ajuda na detecção de alterações morfológicas das células para apoiar na prevenção ou diagnóstico de CCU (SANTANA, 2016).

A prevenção primária de CCU está diretamente relacionada à redução dos riscos de infecção por HPV. Como abordado anteriormente, a transmissão do vírus HPV ocorre com mais frequência pela via sexual, por abrasões da pele ou mucosa da porção anogenital ou mesmo através do contato entre a pele da vulva (região perineal ou perianal) e a bolsa escrotal. Portanto, o uso de preservativo durante a relação sexual protege parcialmente a infecção por HPV, por que

a infecção pode ocorrer pelo contato directo entre as verrugas genitais com a pele ou mucosa sadia, não necessariamente o contato entre os fluidos sexuais.

No Brasil, atualmente existem dois tipos de vacinas aprovadas, a vacina bivalente, que protege contra os subtipos oncogênicos de HPV 16 e 18, e a tetravalente, que protege contra os subtipos não oncogênicos 6 e 11 e os subtipos oncogênicos 16 e 18. As duas vacinas são eficazes contra as lesões precursoras de CCU, especialmente antes da mulher estar exposta ao vírus. Ou seja, os benefícios são elevados para aquelas mulheres que ainda não começaram a atividade sexual. Em vista disso, o Ministério da Saúde do Brasil prioriza a vacinação meninas de 09-14 anos. A partir do ano 2017, a vacina passou a ser distribuída também para meninos da faixa de 11-14 anos. A vacinação contra HPV não elimina a necessidade de rastreamento (prevenção secundária), uma vez que ambas vacinas não protegem contra outros subtipos de HPV, que também podem causar o CCU (BRASIL, 2019).

### 2.3.2. BARREIRAS PARA O CONTROLE DE CÂNCER DE COLO DE ÚTERO NO BRASIL

O nível socioeconômico é um fator importante na acessibilidade de muitas mulheres às medidas de controle de câncer de colo de útero. O acesso aos serviços de saúde é dificultado devido à questões geográfica e econômicas, escassez dos serviços de atenção e outros fatores, tais como preconceitos dos próprios companheiros ou por motivos culturais (BRASIL, 2002b). Mulheres com baixo nível de escolaridade tendem a ter menos informação sobre os cuidados de saúde, dificultando na adesão aos programas de rastreio de CCU (DA CRUZ; LOUREIRO, 2008). Em um estudo de revisão sistemática realizada por Martins e col. (2005), que objetivou estudar a cobertura do exame Papanicolau no Brasil, os seguintes fatores mostraram-se como principais para a não realização dos exames preventivos contra CCU: baixo nível de escolaridade, baixa renda familiar, baixo nível econômico e faixa etária jovem. Um outro fator encontrado pelos autores refere-se às desigualdades regionais na cobertura dos programas de rastreio de CCU (MARTINS; THULER; VALENTE, 2005).

## 2.4. DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO

Se a paciente tiver resultados anormais no exame de Papanicolau, esta é submetida a outro exame que ajudará a identificar as lesões precursoras de CCU, a colposcopia. A colposcopia consiste na introdução de um instrumento chamado colposcópio para a visualização do colo de útero. Para facilitar a visualização de células anormais no colo de útero, o médico coloca uma solução de ácido acético diretamente no colo de útero. Se uma área anormal for identificada, é feita uma biopsia para o estudo histológico do tecido removido. A realização da biopsia é a forma mais confiável de saber se uma lesão é pré-cancerosa, cancerosa ou benigna. Nos casos em que são confirmados sinais de malignidade, faz-se a determinação do tamanho do tumor, para verificar se está apenas limitado ao colo de útero ou se já invadiu outras partes de corpo. Além disso, em caso de confirmação de câncer, as pacientes são submetidas a outros tipos de exames tais como, exames físicos, exames de sangue e exames imagiológicos (Ressonância magnética, RX do tórax, tomografia) com o objetivo de definir o estágio da doença. Em oncologia, o estadiamento de um câncer é um fator de extrema importância, pois ajuda a orientar na definição do melhor tratamento bem como estimar o prognóstico da paciente (ANDRADE JM et al., 2001; DIZ; MEDEIROS, 2009).

No mundo, o método mais utilizado para estadiamento do câncer de colo de útero é o proposto pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetricia (FIGO), que utiliza como critério de avaliação: exame físico (toque retal e vaginal), retossigmoidoscopia, cistoscopia, exame radiológico, exame laboratorial e biópsia (SANTANA, 2016). O estágio FIGO varia de I a IV a saber:

Estágio I, o tumor se encontra limitado apenas ao colo do útero. O estadio I por sua vez é subclassificado em IA, 1A1, 1A2, 1B, 1B2, 1B3. No estadio IA1: existe uma pequena quantidade da massa tumoral que só pode ser visualizada pelo microscópio. A doença não atingiu os órgãos ou linfónodos vizinhos; IA1: a massa tumoral só pode ser visualizada pelo microscópio e possui menos de 3 mm de profundidade. A doença não atingiu os órgãos ou linfónodos vizinhos; 1A2: a massa tumoral só pode ser visualizada pelo microscópio e possui de 3 a 5 mm de profundidade. A doença não atingiu os órgãos ou linfónodos vizinhos. IB: a massa tumoral ainda se encontra no estadio I, espalhada até 5 mm de profundidade. IB1: o massa tumoral possui entre 5 mm a 2 cm de tamanho; IB2: a massa tumoral possui entre 2 a 4 cm de

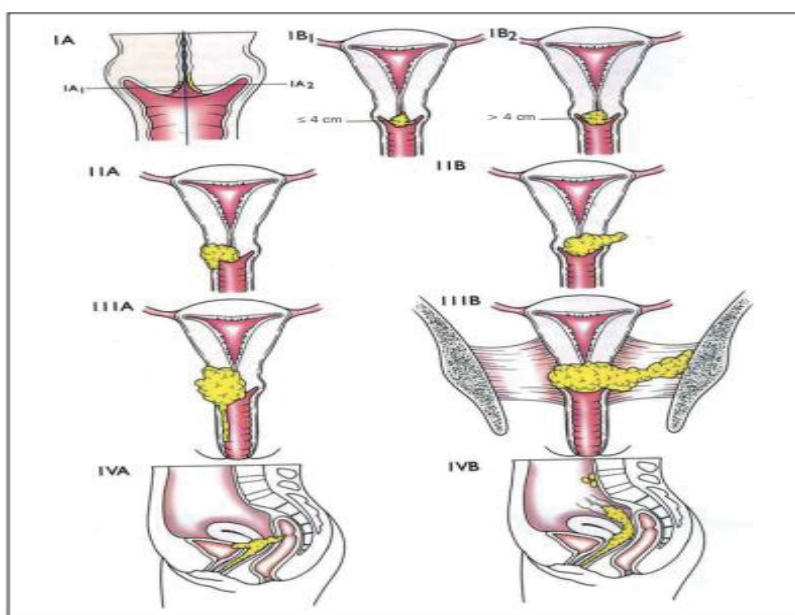
tamanho e finalmente em IB3, a massa tumoral possui pelo menos 4 cm de tamanho e ainda encontra-se limitada limitada no colo de útero.

Estágio II, a massa tumoral encontra-se aumentada, mas não atingiu a parte inferior da vagina, a parede pélvica, órgãos ou linfonodos próximos. Este por sua vez é classificado em: IIA, IIA1, IIA2, IIB. Em IIA, a massa tumoral cresceu além do colo uterino, mas não atingiu os órgãos próximos de colo uterino. IIA1, a massa tumoral possui um tamanho inferior a 4 cm. Em IIA2, a massa tumoral tem pelo menos 4 cm de tamanho. Em IIB, a massa tumoral se espalhou até as paredes da pelve ou a região inferior da vagina.

Estágio III, o tumor invade as paredes da pelve ou a região inferior da vagina, podendo estar obstruindo os ureteres. A massa tumora pode (ou não) ter atingido os linfonodos vizinhos, mas não se espalhou para outros órgãos. O estadio III, divide-se em, IIIA, IIIB e IIIC. Em IIIA, a massa tumoral atingiu a região inferior da vagina mas não atingiu as paredes pélvicas. Em IIIB, a massa tumoral atinge a pelve, obstruindo os ureteres causando problemas renais. A biopsia e os exames imagiológicos mostram que a massa tumoral encontra-se disseminada para os linfonodos pélvicos vizinhos (IIIC1) ou linfonodos paraaorticicos (IIIC2).

Estágio IV, o tumor se infiltra para outros órgãos do corpo como, como o recto, a bexiga, os ossos, ou pulmões. O estadio IV, dividi-se em IVA e IVB. Em IVA, a massa tumoral, cresce além da pelve atingindo o recto ou a bexiga. Em IVB, a doença se espalhou em regiões além da pelve, como ossos, pulmões, entre outros (CAMISÃO et al., 2007; DIZ; MEDEIROS, 2009). Na figura 4 é apresentada uma ilustração dos diferentes estágios de CCU segundo a FIGO:

FIGURA 4 - ESTADIAMENTO DE CCU SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DA FIGO



FONTE: CAMISÃO (2007)

## 2.5. TRATAMENTO DO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO

O sucesso do tratamento do CCU depende do estágio clínico da paciente, de seu modo de vida e do desejo de manutenção da fertilidade da mulher. Existem diversos guias internacionais sobre tratamento de câncer de colo de útero, tais como o guia da Sociedade Japonesa de oncologia clínica, sociedade americana de oncologia clínica e o da sociedade europeia de oncologia clínica. Todos apresentam semelhanças no que diz respeito ao tratamento de CCU segundo o estágio clínico. Para o estágio I, os guias consideram a cirurgia como tratamento primário. Para o estágio II, os guias recomendam o uso da quimioterapia combinada com cirurgia ou radioterapia. Para o estágio III, os guias europeu e americano recomendam o uso da cirurgia associada à radioterapia ou quimioterapia, ao passo que o guia Japonês sugere o uso da quimioterapia apenas. Para o estágio IV, os guias europeu e japonês recomendam associação entre quimioterapia e radioterapia, ao passo que o guia americano recomenda o uso de quimioterapia apenas (EBINA et al., 2019a; GUIDELINES, 2017; TO et al., 2016).



## 2.6. SOBREVIDA E FATORES PROGNÓSTICOS

Em medicina, o termo “prognóstico clínico” é usado para prever a evolução do quadro clínico de um paciente e, caso exista probabilidade de cura, estimar essa probabilidade. Entre os cânceres que mais afetam as mulheres, o de colo de útero é considerado o de melhor prognóstico (INCA, 2019a).

“Taxa de sobrevida global” é a forma padronizada utilizada em medicina para discussão de prognóstico clínico de um paciente. Essa taxa é baseada em resultados de estudos que envolveram um número grande de mulheres que tiveram a doença. Por exemplo, a porcentagem de pacientes que sobreviveu cinco anos após o diagnóstico de um câncer é chamada de “taxa de sobrevida em cinco anos”. Porém, é importante ressaltar que alguns pacientes podem viver mais do que cinco anos, assim como outros podem alcançar a cura (INSTITUTO ONCOGUAIA, 2017).

## 2.7. MÉTODOS DE ANÁLISE DE SOBREVIDA

### 2.7.1. BREVE HISTORIAL DE ANÁLISE DE SOBREVIDA

A sobrevida é considerada como critério padrão para a medição de eficácia do tratamento na área oncológica, assim como em outras doenças graves que colocam em risco a vida do paciente. Geralmente, os resultados do tratamento de alguns cânceres são divulgados como taxa de sobrevida em 5 ou 10 anos. Antigamente, a determinação da taxa de sobrevida em estudos longitudinais era realizada através de um método chamado tábua de vida, também conhecido como método atuarial.

Em um estudo clássico de análise de sobrevida, o recrutamento de um número significativo de pacientes com doença específica é difícil e normalmente leva muitos anos. Por exemplo, um estudo de análise de sobrevida com um período de *follow-up* de 10 anos, muitos pacientes apenas são acompanhados em alguns anos não chegando até o término de estudo (até 10º ano), além disso podem ocorrer perdas de *follow-up* porque os pacientes não podem ser localizados. Em termos técnicos, essas perdas de *follow-up* são designadas como “dados censurados”, ou simplesmente “censuras”. O método de tábua de vida, ao calcular as taxas de sobrevida, não levava em consideração os pacientes censurados, ou seja, esses pacientes eram



excluídos da análise, levando à obtenção de resultados errôneos de taxa de sobrevida. Essa limitação foi um grande problema enfrentado pelos pesquisadores da área de estudos longitudinais durante o século XIX. Em 1958, um novo método (método de Kaplan-Meier) foi proposto, o qual resolvia a limitação apresentada pelo método de tábua de vida (MARKS, 2004; STALPERS; KAPLAN, 2018).

Em meados dos anos 1950, Edward Kaplan e Paul Meier, na época estudantes de doutorado nas universidades de Califórnia (EUA) e Chicago (EUA), respectivamente, ambos pesquisadores não se conheciam e desenvolveram de forma independente um método de análise de sobrevida, com dados censurados (incompletos). Ambos pesquisadores, escreveram um artigo de forma independente e submeteram na mesma revista (*Journal of the American Statistical Association*) e no mesmo momento. Este fato deixou o editor da revista curioso, chegando a marcar uma reunião com os dois pesquisadores, e sugeriu que os dois trabalhassem juntos para fazer um único artigo. O fruto dessa parceria deu origem ao então conhecido método de Kaplan-Meier (MARKS, 2004). Desde 1958 até hoje, o método de Kaplan-Meier tornou-se como método padrão para relatar a sobrevivência em estudos longitudinais. Mais de 70% das pesquisas da área de oncologia clínica utilizam o método de Kaplan-Meier. Este método registrou a marca de mais de 44.319 citações no *web of Science* (sitio da internet que fornece acesso a diversos base de dados de publicações científicas de diversas áreas de conhecimento) até novembro de 2017, e o artigo original passou a ser a publicação da área estatística mais citada na literatura científica (STALPERS; KAPLAN, 2018).

Um outro método muito importante de análise de sobrevida é o proposto em 1978 por Sir David Cox (pesquisador ainda vivo e atualmente professor do departamento de estatística da Universidade de Oxford) chamado de “modelo de riscos proporcionais da Cox”. Esse método, também conhecido como Regressão de Cox, permite investigar os fatores prognósticos associados à sobrevida (COX, 1972).

## 2.7.2. VOCABULÁRIO BÁSICO DE ANÁLISE DE SOBREVIDA

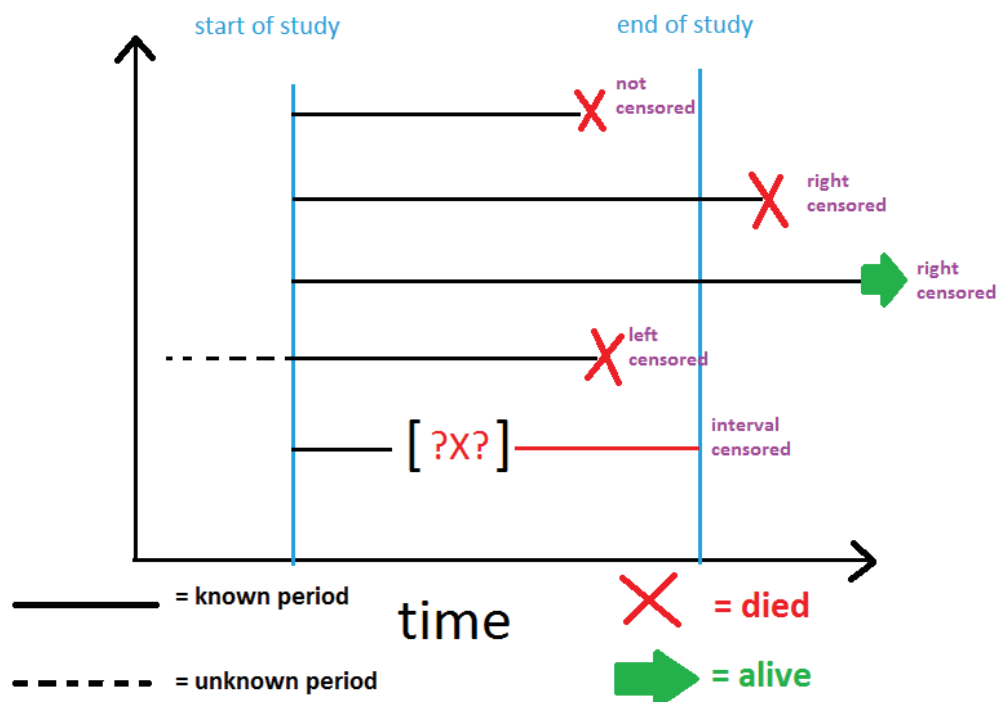
“Análise de sobrevida” é um conjunto de métodos estatísticos modernos e avançados que investigam as variáveis associadas ao tempo, desde o instante inicial bem definido da análise, até a ocorrência de um determinado evento de interesse (CLARK et al., 2003). A análise de sobrevida utiliza vocabulário próprio, e esses termos quase sempre estão presentes em artigos publicados que investigam sobrevivência e fatores prognósticos associados:

**Evento de interesse:** considera-se o evento como sendo uma variável binária que representa um desfecho. Os eventos podem ser únicos (por exemplo, a morte de um paciente com uma determinada doença) ou recorrentes (reinternação hospitalar após alta ou recidiva de um câncer) (BUSTAMANTE-TEIXEIRA; FAERSTEIN; LATORRE, 2002; SHIMAKURA, 2005).

**Tempo:** na análise de sobrevida, o tempo é considerado como a variável dependente. O tempo corresponde à quantificação da unidade de observação e é calculado desde o momento de entrada do paciente no estudo até o momento do evento, do final do estudo ou da perda de seguimento (CLARK et al., 2003).

**Censura:** em estudos com longos períodos de *follow-up*, alguns pacientes podem não ser observados até a ocorrência de evento de interesse (morte, recidiva, etc) ou seja, apresentarão tempo de *follow-up* incompleto. As perdas de *follow-up* são chamadas de “censura”. Em análise de sobrevida, a censura pode ocorrer por diversas razões: morte por causa não associada ao câncer (censura à esquerda), o paciente não experimentar o evento de interesse até o final do seguimento (censura à direita), o paciente abandonar o estudo por diversas razões, como, por exemplo, mudança de residência (censura intervalar). Todos esses casos são chamados de observações incompletas (CLARK et al., 2003). A seguir é apresentada a figura 5, a qual ilustra a definição do evento de interesse e dos diferentes tipos de censura.

FIGURA 5 - DEFINIÇÃO DO EVENTO DE INTERESSE E DA CENSURA



FONTE: <https://www.karlin.mff.cuni.cz/~pesta/NMFM404/survival.html>

### 2.7.3. TIPOS DE ESTUDOS ONCOLÓGICOS QUE UTILIZAM A ANÁLISE DE SOBREVIDA

Em oncologia clínica, existem dois tipos de estudos que utilizam o método de análise de sobrevivência: estudos de coorte (estudos observacionais) e ensaios clínicos (estudos intervencionais). Os ensaios clínicos, são também chamados por estudos intervencionais prospectivos, onde o pesquisador administra uma intervenção (por exemplo um medicamento) e observa o seu efeito durante o tempo. Os ensaios clínicos podem ser, do tipo randomizados (onde todos indivíduos tem a mesma probabilidade de serem escolhidos para receber a intervenção) ou não randomizados (a seleção dos indivíduos do grupo controle e o grupo que recebe a intervenção não é feita de forma aleatória) (NEDEL; DA SILVEIRA, 2016). Os estudos de coorte, são um tipo de estudo observacionais prospectivos ou retrospectivos. Nesses estudos, faz-se a seleção dos pacientes em dois grupos: expostos e não expostos ao fator de risco em estudo, e faz-se o acompanhamento desses pacientes até um determinado período de tempo, ao final do acompanhamento, faz-se a avaliação do efeito da exposição no desfecho clínico em estudo.

Tanto nos ensaios clínicos quanto em estudos de coortes, o foco central é investigar os fatores prognósticos associados ao desfecho em estudo (BUSTAMANTE-TEIXEIRA; FAERSTEIN; LATORRE, 2002; YOUNG, 1991).

#### 2.7.4. DIFERENÇAS ENTRE ANÁLISE CLÁSSICA E ANÁLISE DE SOBREVIDA

A principal diferença entre análise de sobrevida e a análise clássica é o tipo de variável dependente utilizada. Na análise de sobrevida, a variável dependente é o tempo até a ocorrência de um determinado evento. Na análise “clássica”, a variável dependente é a ocorrência do evento (cura, reação adversa, etc). Portanto, na análise de sobrevivência, assume-se que o evento é inexorável (inevitável) e o objetivo central é investigar a rapidez de ocorrência dos eventos. Já na análise clássica, o objetivo é comparar quantos pacientes desenvolveram e quantos não desenvolveram o evento ao final de um período de seguimento.

Devido a essa diferença da variável dependente, as técnicas estatísticas utilizadas na “análise clássica” não podem ser utilizadas na análise de sobrevivência. A análise de sobrevida possui técnicas estatísticas próprias (Quadro 1), incluindo a forma de apresentação dos resultados, medidas de associação e testes estatísticos de comparação dos grupos (CLARK et al., 2003; COX, 2018a; F; C; F, 2009).

**QUADRO 1 - COMPARAÇÃO ENTRE AS TÉCNICAS ESTATÍSTICAS USADAS NA ANÁLISE CLÁSSICA E NA ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA**

	<b>Análise clássica</b>	<b>Análise de sobrevivência</b>
Medidas de associação	Risco relativo (RR) e Odds Ratio (OR)	Hazard Ratio (HR)
Apresentação dos resultados	Tabelas, gráficos de barras, histograma	Tábua de vida e curvas de Kaplan-Meier
Testes univariados para comparação de grupos	Qui-quadrado, teste <i>t</i> de student (Mann-Witney), ANOVA (Kruskal Wallis)	Log rank, Breslow e Tarone-Ware
Testes multivariados para comparação de grupos	Regressão logística	Regressão de Cox

FONTE: (CLARK, 2003)

## 2.8. MÉTODOS DE ANÁLISE DE SOBREVIDA

### Função densidade de probabilidade $f(t)$

A função densidade de probabilidade é usada para descrever a distribuição de probabilidade de uma dada variável aleatória. Em análise de sobrevivência, a função densidade de probabilidade  $f(t)$ , é definida como o limite de um paciente experimentar (sofrer) um evento de interesse (por exmplo a morte) em curtos intervalos de tempo por unidade de tempo (ALENCAR; , ALESSANDRA C GOULART, 2019; HERMETO; GOMES, 2014). A função densidade de probabilidade  $f(t)$  é matematicamente expressa por:

#### EQUAÇÃO 1 - FUNÇÃO DENSIDADE DE PROBABILIDADE

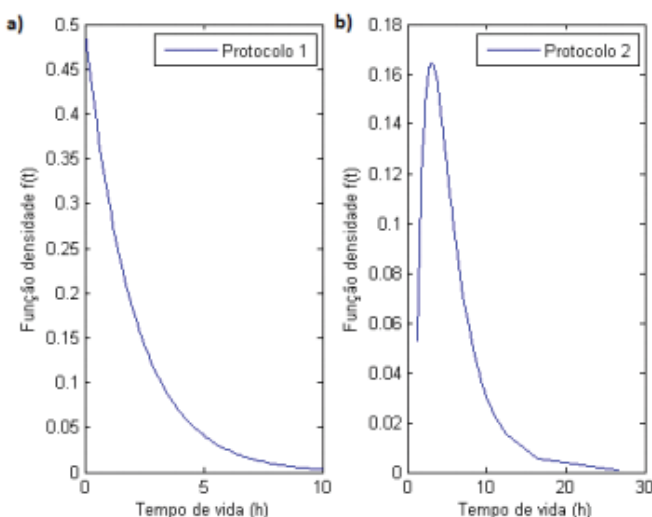
$$f(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t < T < t + \Delta t)}{\Delta t}$$

Dois pré-requisitos devem ser cumpridos para que uma função  $f(t)$ , possa ser considerada uma função densidade de probabilidade:

1º: a função  $f(t)$  deve ser positiva em todo seu domínio ou seja,  $f(t) \geq 0 \quad \forall t \in R$ .

2º: a área sob a curva da função densidade de probabilidade deve ser igual a 1.

FIG 6 - EXEMPLO DE FUNÇÕES DENSIDADE DE PROBABILIDADE



FONTE: HIERMETO (2014)

Na figura 6, são ilustradas duas funções densidades de probabilidade de dois protocolos terapêuticos para o tratamento de uma determinada doença. Da figura 6a, verifica-se que, no início são registradas altas taxas de mortes que vão diminuindo conforme o tempo vai passando. No protocolo terapêutico II, no início as taxas são baixas, aproximadamente no instante  $t=5h$  a curva atinge o seu ponto máximo e seguidamente decai (HERMETO; GOMES, 2014).

### **Função de sobrevivência $S(t)$**

A função de sobrevivência  $S(t)$ , é uma função cronológica, não negativa, que inicia em um determinado momento de tempo bem definido onde todos os pacientes em estudo estão vivos (100%), conforme o tempo vai passando, os pacientes vão morrendo e consequentemente a sobrevivência desses pacientes vai diminuindo, variando de 100% tendendo a 0 %. Nas funções de sobrevivência, o período de sobrevivência dos pacientes é dividido em pequenos intervalos, sendo a probabilidade cumulativa de um paciente sobreviver em um determinado intervalo de tempo, é multiplicada pela probabilidade cumulativa de sobrevivência no intervalo de tempo anterior, ou seja, a probabilidade cumulativa de sobrevivência apresenta um caráter condicional (ALENCAR; ALESSANDRA C GOULART, 2019; HERMETO; GOMES, 2014). A função de sobrevivência  $s(t)$  é matematicamente expressa por:

#### **EQUAÇÃO 2 - FUNÇÃO DE SOBREVIVÊNCIA**

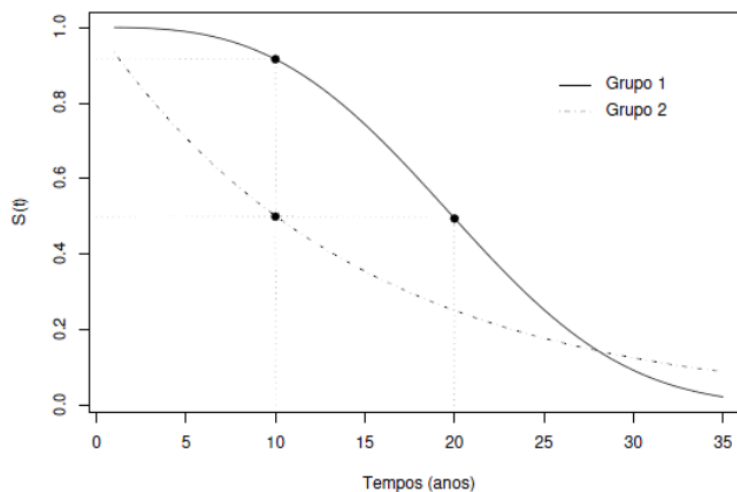
$$S(t) = P(T > t) = 1 - P[T \leq t], \quad \forall t \geq 0.$$

Onde:

**T** - é uma variável aleatória que expressa o tempo de um paciente experimentar um evento de interesse (exemplo, a morte, recidiva).

**t** - é o tempo em cada instante de observação do paciente.

FIGURA 7 - FUNÇÃO DE SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES TRATADOS POR MEDICAMENTO A (GRUPO 1) E MEDICAMENTO B (GRUPO 2)



FONTE: HIERMETO (2014)

### Função de risco instantâneo $h(t)$

A função de risco instantâneo, conhecida habitualmente por  $h(t)$ , é uma função que relaciona o número de pacientes que experimentaram o evento de interesse (ex.: morte ou recidiva) com o número de pacientes que ainda não experimentaram o evento de interesse. Portanto, a função  $h(t)$ , descreve como a taxa de falha varia em função de tempo de acompanhamento dos pacientes (ALENCAR; , ALESSANDRA C GOULART, 2019; HERMETO; GOMES, 2014). A função de risco instantâneo  $h(t)$  é expressa matematicamente expressa por:

#### EQUAÇÃO 3 - FUNÇÃO DE RISCO INSTANTÂNEO

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t}$$

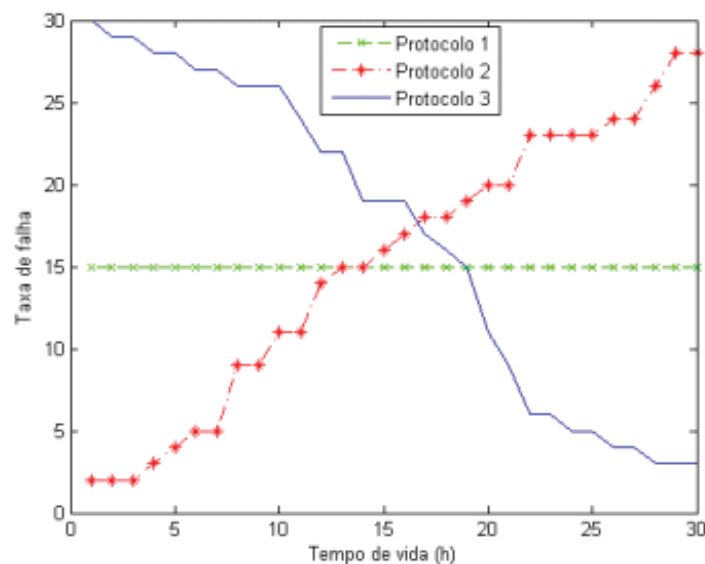
Onde:

**T** - é uma variável aleatório que expressa o tempo de um paciente experimentar um evento de interesse (exemplo, a morte, recidiva).

**t** - é o tempo em cada instante de observação do paciente.

**$\Delta t$**  - Período de acompanhamento que é medido desde o momento de entrada do paciente no estudo até o último momento de acompanhamento.

FIG 8 - FUNÇÃO DE RISCOS INSTANTÂNEOS DE TRÊS GRUPOS DE PACIENTES QUE FORAM TRADOS COM O PROTOCOLOS I, II E III.



A figura 8 ilustra tres grupos de pacientes que foram tratados por três diferentes tipos de protocolos terapêuticos. O grupos de pacientes que receberam o protocolo 1, tiveram risco constante em todo periodo de acompanhamento; aos pacientes tratados pelo prortocolo 2, os riscos vão aumentando com o decorrer do tempo e pacientes os tratados pelo protocolo 3, os riscos temdem a diminuir com o decorrer do tempo. Portanto. O protocolo 3 é o melhor entre os tres por diminuir os riscos de morte do paciente e o protocolo 2 é o pior por aumentar os riscos de morte dos pacientes. O protocolo 1 não teve nehum efeito da condição clínica do paciente (HERMETO; GOMES, 2014).



### 2.8.1. TÁBUA DE VIDA

A tábua de vida, é o primeiro método de análise de sobrevida. Neste método a probabilidade acumulada de sobrevivência é calculada em intervalos fixos estipulados previamente pelo pesquisador. O número de pacientes em risco corresponde ao número de pacientes vivos ao início de cada intervalo. Cabe ressaltar que nesse método não é utilizada censura no cálculo de probabilidade acumulada de sobrevivência (BUSTAMANTE-TEIXEIRA; FAERSTEIN; LATORRE, 2002).

### 2.8.2. MÉTODO DE KAPLAN-MEIER

No método Kaplan-Meier (KM), também designado método “produto limite de Kaplan-Meier”, os intervalos de tempos são determinados pelo aparecimento do evento de interesse (ex.: morte ou recidiva de uma doença). Neste método, o número de óbitos em cada intervalo de acompanhamento é igual a 1 (um). KM é um método não paramétrico, dessa forma, sua utilização não exige qualquer suposição sobre normalidade. Outras vantagens do método de Kaplan-Meier em relação à tábua de vida é a utilização de pacientes censurados no cálculo da probabilidade acumulada de sobrevida. Além disso, KM permite comparar curvas de sobrevida entre diferentes grupos (KAPLAN; MEIER, 1958).

### 2.8.3. TESTES DE COMPARAÇÃO ENTRE CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA DE KAPLAN-MEIER

Geralmente, para a comparação estatística entre curvas de sobrevida, teste Log-Rank é utilizado. Porém, o teste de Log Rank apresenta alguns problemas: como em estudos de sobrevida os pacientes são acompanhados por longos períodos de tempo, conforme o tempo vai passando os pacientes vão morrendo e, conseqüentemente, o tamanho de amostra diminui. Logo, o teste de Log Rank vai perdendo poder estatístico, ou seja, vai aumentar a probabilidade de se cometer o erro tipo 2, que é o erro que ocorre ao se assumir que não existe uma diferença de sobrevida entre os grupos quando realmente existe. Portanto, para solucionar esse problema, alguns testes adicionais podem ser utilizados para comparação estatística das curvas de sobrevida

de KM, que são os testes Breslow e Tarone-Ware. O teste Log-Rank tem maior sensibilidade (maior poder estatístico) na comparação estatística das curvas de KM no início ao meio de *follow-up*; teste Breslow é mais poderoso para comparação estatística das curvas de KM no início do *follow-up* ao passo que o teste *Tarone-Ware* é mais potente para comparação estatística das curvas no final do *follow-up*. Caso exista diferenças significativas em todos esses testes, pode-se afirmar com confiabilidade que existem diferenças significativas de sobrevida entre os grupos em todo período de *follow-up* (COX, 2018a; MIOT, 2017; ROSS; MOHSENIFAR; KOERNER, 1990).

#### 2.8.4. MODELO DE REGRESSÃO DE RISCOS PROPORCIONAIS DE COX

Como referido anteriormente, Sir David Cox propôs um modelo de análise de sobrevida para comparação de grupos, chamado de modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox. Este modelo é útil em oncologia clínica quando o objetivo é investigar os fatores prognósticos, uma vez que avalia o efeito conjunto (multivariado) das covariáveis  $X_i$  ( $i=1,2,3...k$ ) na sobrevida de um paciente com câncer. No modelo de riscos proporcionais de Cox, a função  $HR(i)$  é denominada de índice de prognóstico (*prognostic index*) ou função de força de incidência. Essa função calcula “instantaneamente” a razão entre o risco de um paciente e o *risco* de outro paciente (COX, 2018).

#### EQUAÇÃO 4 - MODELO DE REGRESSÃO DE RISCOS PROPORCIONAIS DE COX

$$HR_{(i)} = \exp (\beta_1 X_{i1} + \beta_2 X_{i2} + \dots + \beta_k X_{ik})$$

Para a utilização do modelo de regressão de Cox riscos-proporcionais, certos pré-requisitos devem ser cumpridos: os grupos devem ser independentes e os *hazards* devem ser proporcionais em todo período de *follow-up*. O método mais simples para diagnosticar a proporcionalidade dos *hazards* é por inspeção visual das curvas da covariável no gráfico de Kaplan-Meier: quando as curvas não se cruzam, assume-se que os riscos são proporcionais e que o modelo de regressão de Cox pode ser utilizado; caso contrário, a proporcionalidade dos *hazards* é quebrada e o modelo

de regressão de Cox riscos-proporcionais não deve ser utilizado, podendo ser empregado a variação “regressão de Cox tempo-dependente” (COX, 2018).

## 2.8.5. MODELO DE REGRESSÃO DE COX TEMPO-DEPENDENTE

### **Covariável tempo-dependente**

Uma covariável tempo-dependente é aquela cujos valores mudam durante o tempo de seguimento, como, por exemplo, a dose do medicamento, a idade, entre outros. As covariáveis tempo-dependentes são particularmente importantes em estudos de doenças crônicas com longos períodos de *follow-up*. Covariáveis tempo-dependentes apresentam riscos não proporcionais. Quando isso acontece, o modelo de regressão de Cox-tempo riscos-proporcionais não deve ser utilizado. Na regressão de Cox tempo-dependente, as covariáveis tempo-dependente são incorporadas a uma função de tempo, resolvendo neste caso o problema que essas covariáveis apresentam. As equações frequentemente usadas, são aquelas que incorporam o tempo ou seu logaritmo (decimal ou natural) como uma função linear da covariável no modelo de Cox convencional (modelo de Cox de riscos proporcionais permitem a obtenção de valores de HR corretos (ANDERSEN, P. K., BORGAN, O., GILL, R. D., & KEIDING, 2012; COX, D. R., & OAKES, 1984; HARRIS, E. K., & ALBERT, 1990; LEE, E. T., & WANG, 2003; MILLER JR, 2011). A seguir são apresentadas as funções de regressão de Cox tempo-dependente.

### EQUAÇÃO 5 - MODELO DE REGRESSÃO DE COX TEMPO-DEPENDENTE

$$h(t/X_1) = h(t).exp[(\alpha_1 + \alpha_2 t)X_1] \quad \text{ou} \quad h(t/X_1) = h(t).exp[(\alpha_1 + \alpha_2 \ln(t))X_1]$$

Outros dois grandes usos da regressão de Cox tempo-dependente é quando o evento de interesse estudado é recorrente (ex. recorrência de câncer, readmissão hospitalar após a alta de um paciente, etc) e quando uma covariável compete com outra (s) covariável (s) para explicar o evento de interesse (presença de efeitos competitivos). Cabe destacar que, numa situação em que os riscos são proporcionais, os resultados de regressão de Cox riscos-proporcionais são iguais com os resultados da regressão de Cox tempo-dependente (COX, 2018).

## **CAPÍTULO I**

**FATORES PROGNÓSTICOS ASSOCIADOS À SOBREVIVÊNCIA ESPECÍFICA  
DE DOENÇA EM PACIENTES COM CÂNCER CERVICAL DO ESTADO  
DE SÃO PAULO, 2000-2018**

## 1. INTRODUÇÃO

A sobrevida global (SG) é definida como o tempo desde o diagnóstico do paciente (ou tratamento) até a morte pela doença ou por outras causas. Já, a sobrevida específica de doença (SED) é um caso especial da sobrevida global onde apenas são consideradas as mortes por causas relacionadas com doença em estudo, as mortes não associadas a doença (por exemplo, morte por atropelamento) são consideradas como dados censurados (BRASIL, 2015).

No Brasil, estudos de coorte retrospectivos analisaram a sobrevida global e os fatores prognósticos em pacientes com CCU. Rodrigues e col. (2018) analisou as diferenças de sobrevida segundo a raça de 1.482 mulheres com câncer de colo de útero tratadas no Instituto Nacional de câncer (Rio de Janeiro) com um tempo de seguimento de 3 anos (2006-2009). Neste estudo, foram utilizados os métodos de Kaplan-Meier e regressão de Cox riscos-proporcionais para comparação das curvas de sobrevida e investigação de fatores prognósticos associados a SG entre pacientes brancos e negros. O teste Log Rank mostrou que apenas os níveis de hemoglobina e a realização da cirurgia como tratamento primário foram fatores prognósticos associados à sobrevida global (RODRIGUES et al., 2018).

Carneiro e col. (2017) realizaram um estudo de coorte na sobrevida global e fatores prognósticos em 339 mulheres com câncer cervical em um hospital de referência (Hospital Ophir Loyola) do estado de Amazonas foram analisados durante cinco anos (2005-2010). A análise de sobrevida foi realizada utilizando o método de Kaplan-Meier e regressão de Cox riscos-proporcionais. O teste Log Rank foi utilizado para determinar quais covariáveis seriam avaliadas pelo modelo de Cox. Neste estudo, o teste de Log Rank mostrou diferenças significativas nas curvas de sobrevida em relação às seguintes variáveis: estado civil, tipo de histológico, estadiamento clínico, tipo de tratamento, presença de metástase e readmissão hospitalar. A sobrevida global das pacientes foi de 84%. O modelo de regressão de Cox riscos-proporcionais mostrou que apenas o estadiamento clínico, a presença de metástase e readmissão hospitalar foram fatores prognósticos associados a sobrevida por CCU. Também destaca-se que nesse estudo, para comparação das curvas de sobrevida no método de Kaplan-Meier, apenas foi utilizado o teste de Log Rank e a investigação dos fatores prognósticos foi conduzida utilizando o método de Regressão de Cox riscos-proporcionais (CARNEIRO et al., 2017).

Alves e col. (2017) realizaram um estudo de coorte retrospectivo no qual a sobrevida global de 269 mulheres com CCU em um hospital de referência (Hospital de Santa Rita) do estado de Porto Alegre (Brasil) foi analisada, durante um ano de seguimento (2005-2006). A análise de sobrevida foi conduzida utilizando o método de Kaplan-Meier e Regressão de Cox riscos proporcionais. Neste estudo, estadiamento clínico e tipo de tratamento realizado foram os únicos fatores prognósticos associados à sobrevida global (ALVES et al., 2017).

Os estudos publicados sobre câncer de colo de útero no Brasil tem como foco, em sua maioria, o perfil epidemiológico (BETIOL et al., 2016; GIRIANELLI; GAMARRA; BUSTAMANTE-TEIXEIRA, 2010; MACIEL et al., 2013; VALE et al., 2016) ou programas de rastreio (CYTOPATHOLOGY, 2017; DAMACENA; JANEIRO-RJ, 2013), sendo poucos aqueles que realizam análises aprofundadas de sobrevida dos pacientes e fatores prognósticos associados (PAULO et al., 2018). Em vista disso, este capítulo teve como objetivo analisar a sobrevida global e fatores prognósticos associados em mulheres com CCU no estado de São Paulo durante 18 anos de seguimento (2000-2018).

## 2.1. OBJETIVO GERAL

Analisar a sobrevida específica de doença e investigar fatores prognósticos associados em pacientes com câncer de colo de útero no estado de São Paulo, Brasil.

## 2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as características sociodemográficas e de cuidados em saúde das pacientes com CCU do estado de São Paulo, Brasil em um período de 18 anos (2000-2018);
- Estimar a sobrevida específica de doença em pacientes com câncer de colo de útero no estado de São Paulo, Brasil (2000-2018);
- Investigar possíveis fatores prognósticos associados à sobrevida específica de doença em pacientes com CCU do estado de São Paulo;
- Investigar possíveis fatores prognósticos com efeitos competitivos na explicação da sobrevida específica de doença.

### 3. MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1. TIPO DE ESTUDO

Foi realizado um estudo observacional retrospectivo em uma coorte de pacientes com CCU no estado de São Paulo (SP), região sudoeste do Brasil, que representa aproximadamente 22% da população brasileira, sendo este o estado mais populoso do país.

#### 3.2. COLETA DE DADOS

Os dados foram obtidos do conjunto de dados institucionais da Fundação Oncocentro (Universidade de São Paulo, USP), que contém registros médico-hospitalares de pacientes diagnosticados com vários tipos de câncer.

Os critérios de inclusão de pacientes ao estudo foram sexo feminino, idade superior a 14 anos, diagnóstico de câncer de colo uterino em qualquer estágio e tratamento recebido entre primeiro de janeiro de 2000 e 31 de dezembro de 2017. Pacientes diagnosticadas com outros tipos de câncer, sem indicação do estágio clínico, com menos de três meses de acompanhamento, registradas a partir de primeiro de janeiro de 2018 em diante e com menos de 14 anos foram excluídas da análise.

O banco de dados continha cerca de 98 variáveis. Destas, foram selecionadas sete variáveis pela relevância clínica, a saber: características sociodemográficas das pacientes (idade e escolaridade), atributos do tumor (morfologia de acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID-3) [adenocarcinoma, CID = 81403; carcinoma de células escamosas, CID = 80703; neoplasia intraepitelial cervical escamosa - grau III, CID = 80772]), estadiamento clínico segundo a FIGO (categorizados em zero, I, II, III e IV), período desde a admissão até o diagnóstico, período desde o diagnóstico até o início do tratamento, estratégias de tratamento adotadas (cirurgia, quimioterapia, radioterapia, e associação entre estas) e perdas de seguimento.



### 3.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente, análise estatística descritiva foi conduzida com o objetivo de caracterizar a amostra. A mediana e o intervalo interquartil (IQ) foram utilizados para descrever as variáveis contínuas que não seguiam a tendência de distribuição normal pelo teste de Kolmogorov-Smirnov com a correção de Lilliefors e aquelas que seguiam a distribuição normal foram expressas na forma de média e desvio padrão. As variáveis categóricas foram descritas sob a forma de frequência relativa e absoluta. O tempo de sobrevida em dias foi estimado considerando a data do diagnóstico até a morte da paciente.

Na análise de sobrevida relacionada a doença, o evento de interesse foi a morte por câncer do colo do útero, e o período de sobrevida foi estimado pela diferença entre a data final do seguimento em relação à data do diagnóstico. As observações censuradas consideradas no estudo foram as seguintes:

- (1) Censura à direita: pacientes que sobreviveram até o final do período de seguimento (31 de dezembro de 2018);
- (2) Censura à esquerda: pacientes que morreram por outras causas não relacionadas ao câncer de colo de útero;
- (3) Censura intervalar: pacientes que abandonaram o tratamento ou perdas de seguimento.

A variável dependente foi o período de acompanhamento até a morte, e as variáveis independentes (covariáveis) foram idade e escolaridade da paciente, estágio da doença (FIGO) e atributos do tumor, tempo de atraso da admissão ao diagnóstico e do diagnóstico ao tratamento, morfologia (CID) e estratégias de tratamento adotadas.

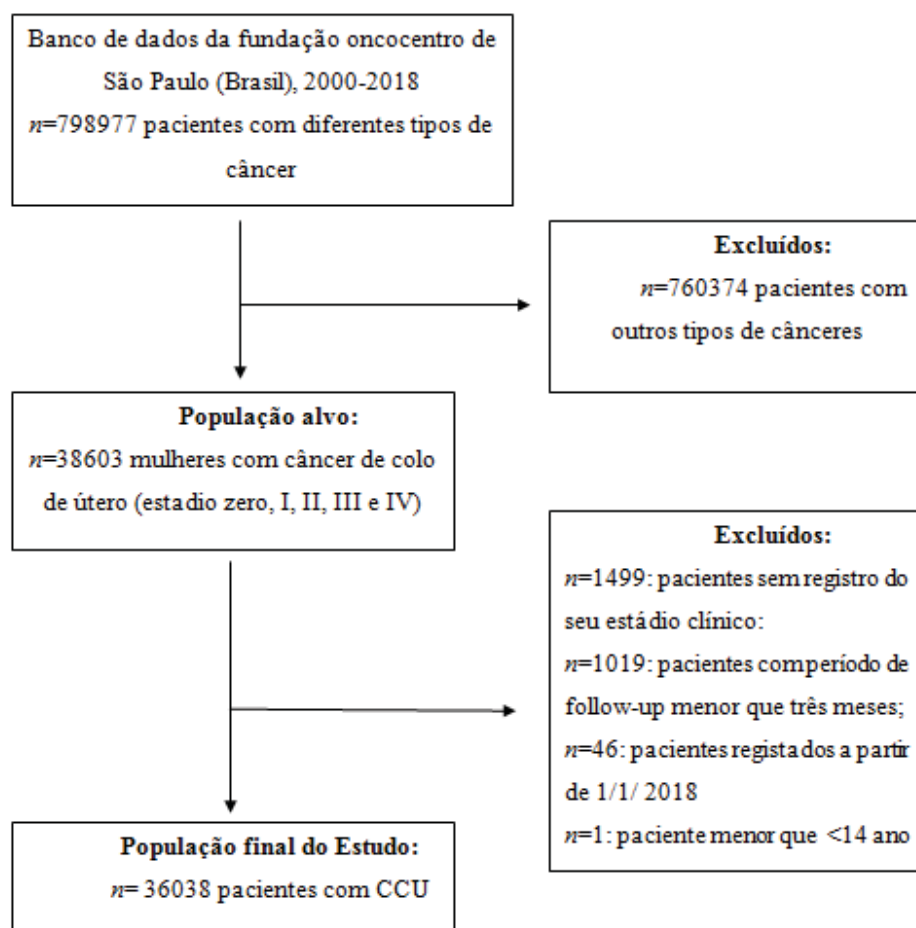
O método de Kaplan-Meier foi utilizado para a construção das curvas de sobrevivência das covariáveis (KAPLAN; MEIER, 1958). Para análise comparativa das curvas no início, meio e final do período de *follow-up*, foram utilizados os testes Log Rank, Breslow e Tarone-Ware, respectivamente (WAKOUNIG; HEINZE; SCHEMPER, 2011). O modelo de regressão de Cox tempo-dependente univariado e multivariado foi utilizado com o objetivo de investigar os fatores prognósticos associados à sobrevida global. Também foram investigados possíveis efeitos competitivos entre os fatores prognósticos utilizando em concomitância o método de regressão de Cox tempo-dependente para o diagnóstico do efeito competitivo e o teste *post hoc* de Kaplan-Meier para avaliar qual dos fatores prognósticos possui maior efeito na sobrevida global. O

modelo de regressão de Cox tempo-dependente foi escolhido devido à ausência de proporcionalidade dos riscos (cruzamento entre as curvas de sobrevivência no método Kaplan-Meier) e pela presença de efeitos competitivos. O tamanho do efeito foi estimado utilizando o HR (*Hazard Ratio*) que é o risco relativo indexado ao tempo (COX, 2018b). Em concomitância, foram construídos os gráficos das curvas *hazard function* de cada covariável para correlacionar com os resultados do modelo de Cox tempo-dependente. A análise estatística dos dados foi realizada utilizando o programa SPSS (USA, Chicago) V. 20 e valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

#### 4. RESULTADOS

O banco de dados utilizado no presente estudo é composto por 798.977 registros médico-hospitalares de pacientes diagnosticados com vários tipos de câncer. Destes, foram excluídos aqueles referentes a pacientes com outros tipos de câncer ( $n = 760.374$ ), sem indicação de estágio clínico ( $n = 1.499$  pacientes), com menos de 3 meses de acompanhamento ( $n = 1.019$ ), diagnosticados a partir de primeiro de janeiro de 2018 em diante ( $n = 46$ ) e pacientes com menos de 14 anos ( $n = 1$ ). A amostra final foi constituída por  $n=36.038$  mulheres diagnosticadas com CCU (Figura 7).

FIGURA 9 - FLUXOGRAMA DE OBTENÇÃO DA COORTE DO ESTUDO



FONTE: O AUTOR (2020)

#### 4.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E TERAPÊUTICAS DAS PACIENTES

A coorte final do estudo foi de  $n = 36.038$  mulheres com câncer de colo de útero. A idade mediana foi de 44 anos (IQR 34-57; mínimo 14 - máximo 98). O tempo de acompanhamento das pacientes variou de 90 dias (3 meses) a 6.730 dias (18,4 anos) e a maioria era do estado de São Paulo (92,4%). Cerca de 39% ( $n=13.996$ ) das pacientes eram analfabetas ou com ensino fundamental incompleto, e 15,6% ( $n=5.618$ ) possuíam ensino médio/superior completo.

A classificação morfológica do tumor foi feita de acordo com a CID-3, sendo 76,6% ( $n=27.611$ ) dos casos carcinoma de células escamosas, 12,7% ( $n=4.581$ ) neoplasia intraepitelial escamoso grau III (NIC III), 8,67% ( $n=3.125$ ) adenocarcinoma e 2% ( $n=721$ ) outras formas raras. O estágio do câncer de colo de útero foi classificado de acordo com a FIGO em: estágio zero para  $n = 16.226$  mulheres (45,0%); estágio I para  $n = 6.038$  (16,8%); estágio II para  $n = 4.844$  (13,4%); estágio III para 6.465 (17,9%) e estágio IV para  $n = 2.464$  (6,9%). A cirurgia (sozinha) foi o principal tratamento de escolha com  $n = 19.592$  mulheres (54,4%), enquanto as associações radioterapia + quimioterapia seguida por radioterapia (sozinha) foram utilizadas em 15,1% e 11,4% das pacientes, respectivamente. Outras abordagens terapêuticas foram usadas em menos de 20% dos casos (Quadro 2).

**QUADRO 2 - CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E TERAPÊUTICAS DAS MULHERES COM CÂNCER DE COLO DE ÚTERO. ESTADO DE SÃO PAULO (2000-2018)**

Caraterísticas pacientes	Frequência (n)	Porcentagem (%)
<b>Faixa etária</b>		
10-19 anos	229	0,6
20-29 anos	4.845	13,4
30-39 anos	8.938	24,8
40-49 anos	8.039	22,3
50-59 anos	6.308	17,5
60-69 anos	4.445	12,3
70 anos ou mais	3.234	9,0
<b>Nível de escolaridade</b>		
Analfabeto	2.579	7,2
Ens. Fundamental incompleto	11.417	31,7
Ens. Fundamental completo	5.285	14,7
Ensino médio	4.413	12,2

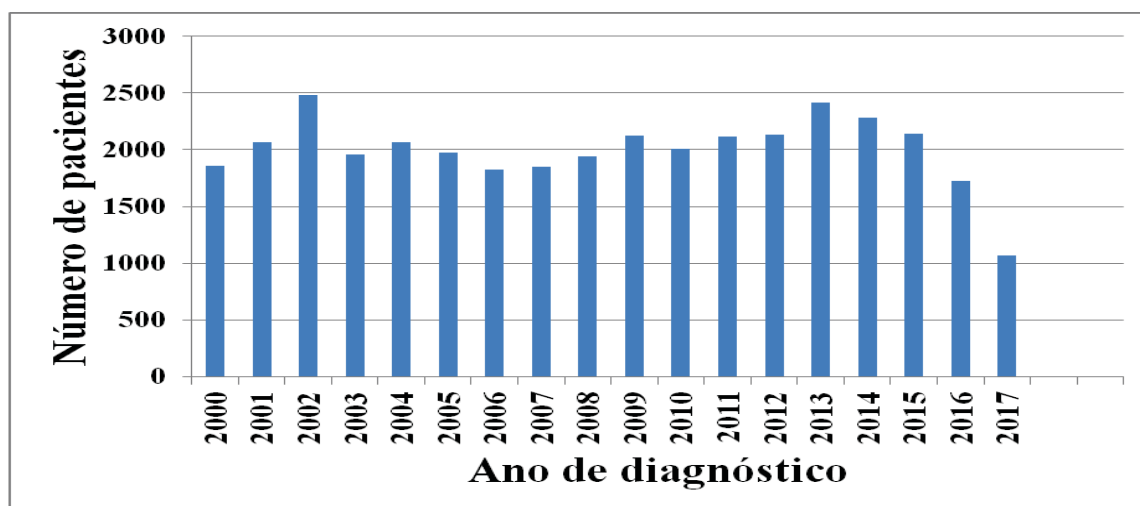
<b>Caraterísticas pacientes</b>	<b>Frequência (n)</b>	<b>Percentagem (%)</b>
Superior	1.205	3,3
Ignorado	11.139	30,9
<b>Tempo entre admissão até o diagnóstico</b>		
[0-60 dias]	11.597	32,2
[>60 dias]	24.441	67,8
<b>Tempo entre diagnóstico até o início do tratamento</b>		
[0-60 dias]	19.106	53,0
[>60 dias]	16.932	47,0
<b>Estágio clínico (FIGO)</b>		
Zero	16.226	45,0
I	6.038	16,8
II	4.844	13,4
III	6.465	17,9
IV	2.464	6,8
<b>Morfologia (CID-3)</b>		
Carcinoma de células escamosas	27.611	76,6
Adenocarcinoma	3.125	8,7
Neoplasia intraepitelial NIC III	4.581	12,7
Outras formas raras	721	2,0
<b>Tratamentos usados</b>		
Cirurgia	19.592	54,4
Radioterapia	4.093	11,4
Quimioterapia	580	1,6
Cirurgia + radioterapia	2.261	6,3
Cirurgia + quimioterapia	372	1,0
Radioterapia + quimioterapia	5.454	15,1
Cirurgia + radioterapia + quimioterapia	1.684	4,7
Cirurgia + radioterapia + quimioterapia + hormonoterapia	19	0,1
Outras combinações	1.983	5,5

FONTE: AUTOR (2020)

#### 4.2. NÚMERO DE CASOS DE CÂNCER DE COLO DE ÚTERO EM FUNÇÃO DO ANO DE DIAGNÓSTICO, 2000-2017

A seguir é apresentado o número de novos casos de câncer de colo de útero por ano. A mediana anual foi de 1.940 casos (IQ 2069-2419). Nos últimos quatro anos (2014-2017), a CCU apresentou tendências decrescentes, sendo 2017 o ano com menos casos (n=1066, 3%). O Gráfico 1, mostra o número de casos de CCU nos anos de 2000-2017.

GRÁFICO 1 - NÚMERO DE CASOS DE CÂNCER DE COLO DE ÚTERO EM FUNÇÃO DO ANO DE DIAGNÓSTICO, 2000-2017



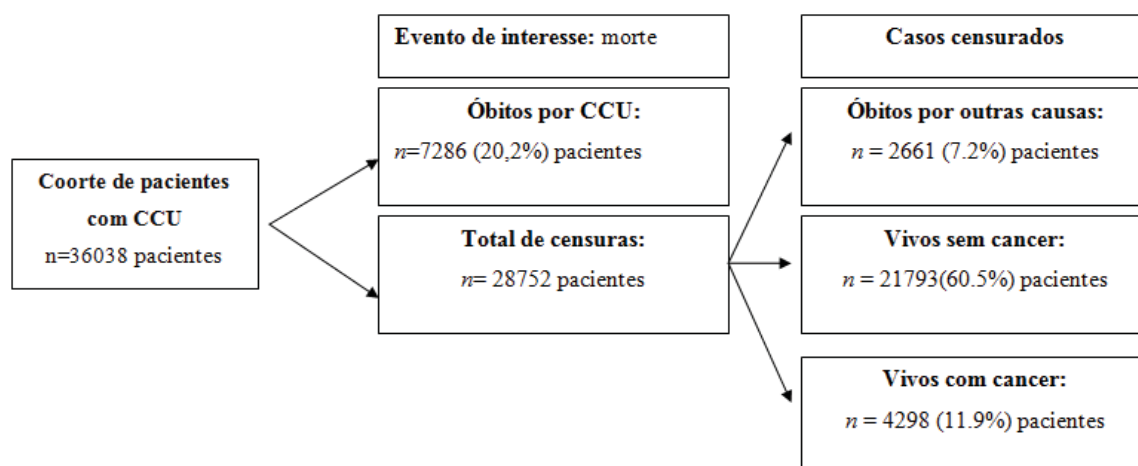
FONTE: O AUTOR (2020)

#### 4.3. ANÁLISE DE SOBREVIDA ESPECÍFICA DE DOENÇA

##### CLASSIFICAÇÃO DA COORTE SEGUNDO O EVENTO DE INTERESSE (MORTE POR CCU) E CASOS CENSURADOS

Das  $n=36038$  mulheres com câncer de colo de útero,  $n=7286$  (20,2%) experimentaram o evento de interesse (morte por câncer de colo de útero). Foram censuradas:  $n=2661$  (7,2%) por óbitos por outras causas (censura à esquerda),  $n = 21793$  (60,5%) pacientes que permaneceram vivas e atingiram cura até o final do estudo (censura à direita) e  $n = 4298$  (11,9%) pacientes que permaneceram vivas até o final do estudo mas sem atingir cura da doença (Figura 8).

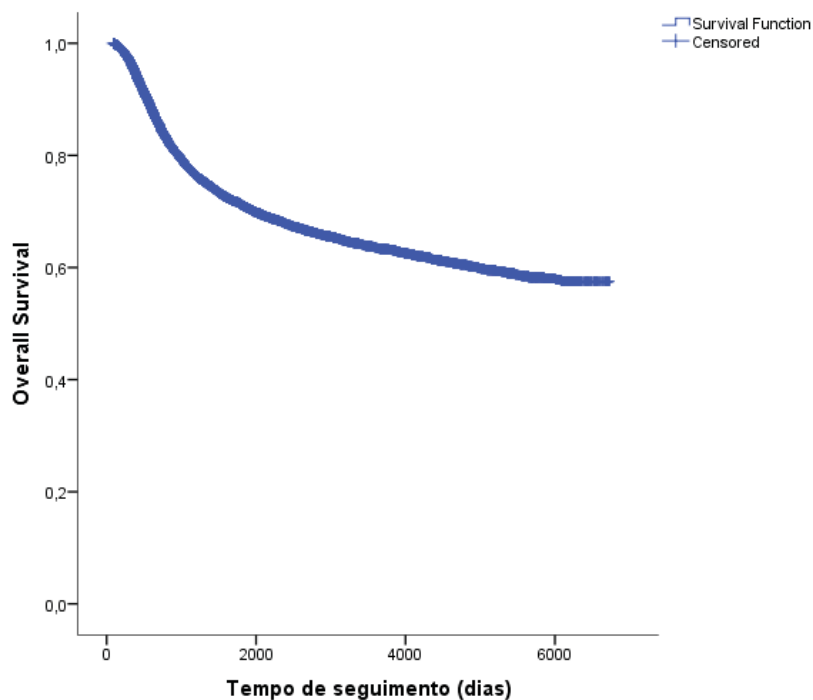
FIGURA 10 - CLASSIFICAÇÃO DOS DESFECHOS DA COORTE DO ESTUDO



FONTE: O AUTOR (2020)

Para o cálculo da estimativa da taxa de SED, foi utilizado o método de Kaplan-Meier. O tempo médio de SED encontrado foi de 12,5 anos, mostrado nos Gráfico 2 e Quadro 3.

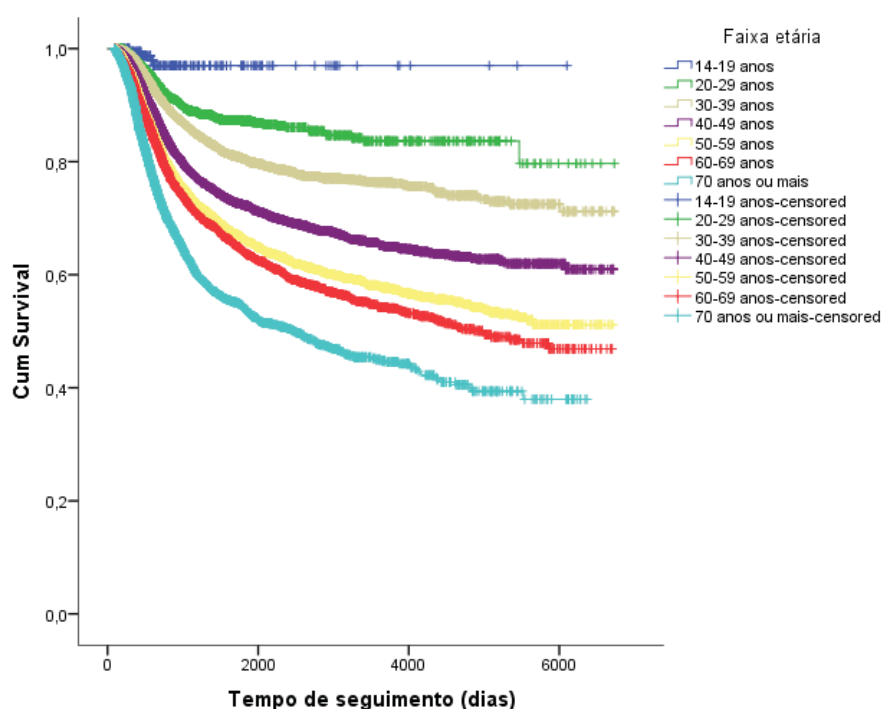
GRÁFICO 2 - CURVA DE SOBREVIVÊNCIA ESPECÍFICA DE DOENÇA



FONTE: O AUTOR (2020)

Quando analisada a sobrevida de acordo com faixa etária, verificou-se que mulheres com idade entre 14-19 anos sobreviveram mais (16,25 anos) do que mulheres com 60-69 anos, cujo tempo médio de sobrevivência foi de 11,02 anos (Quadro 3). As diferenças de sobrevida entre as idades foram estatisticamente significativas em todo período de seguimento (Log Rank,  $p<0,001$ , Breslow,  $p<0,001$  e Tarone-Ware,  $p<0,001$ ). O Gráfico 3 mostra a sobrevida por faixa etária em detalhes.

GRÁFICO 3 - CURVAS DE SOBREVIDA ESPECÍFICA DE DOENÇA POR FAIXA ETÁRIA



FONTE: O AUTOR (2020)

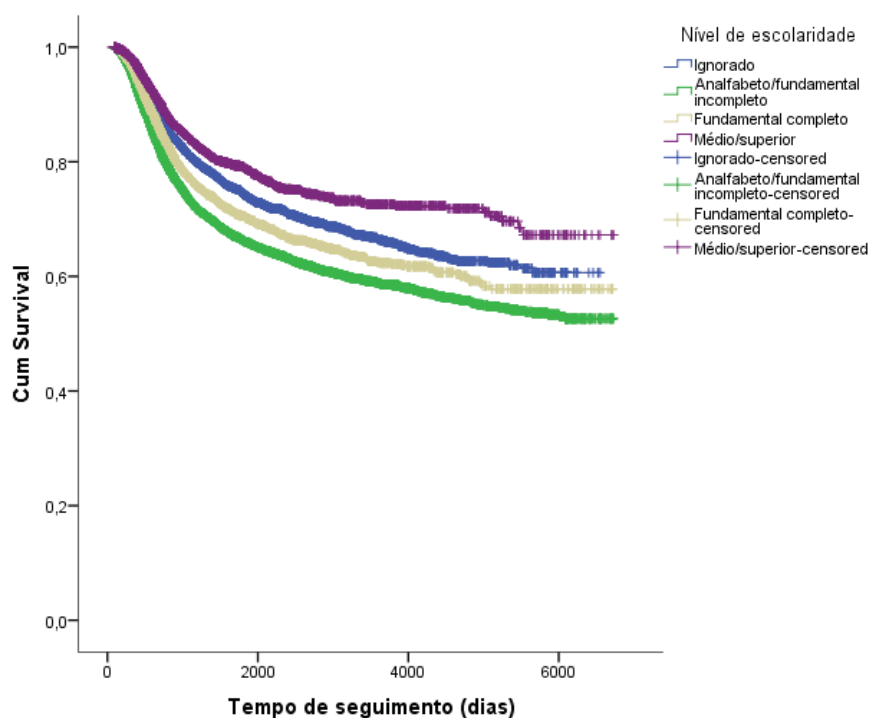
#### 4.4. SOBREVIDA ESPECÍFICA DA DOENÇA SEGUNDO O NÍVEL DE ESCOLARIDADE

A diferença na sobrevida de acordo com o nível de escolaridade também foi estatisticamente significativa em todo período de seguimento (Log Rank,  $p<0,001$ , Breslow,  $p<0,001$  e Tarone-Ware,  $p<0,001$ ). Pacientes analfabetos/ensino fundamental incompleto e pacientes com ensino fundamental completo apresentaram menor tempo de sobrevida do que pacientes com ensino médio/superior cujas taxas de sobrevida foram de 11,74 anos, 12,43 anos e



14,03 anos respectivamente (Quadro 3). O Gráfico 4 ilustra as curvas de Kaplan-Meier de comparação de sobrevidas segundo nível de escolaridade.

GRÁFICO 4 - CURVAS DE SOBREVIDA ESPECÍFICA DA DOENÇA SEGUNDO O NÍVEL DE ESCOLARIDADE

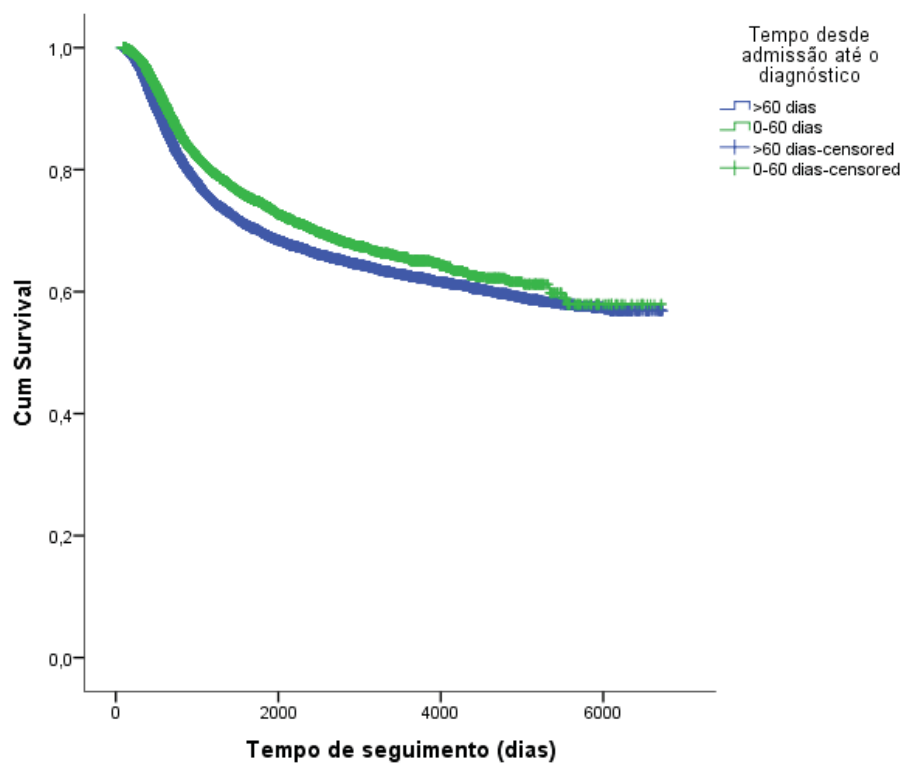


FONTE: O AUTOR (2020)

#### 4.5. SOBREVIDA ESPECÍFICA DA DOENÇA SEGUNDO O TEMPO DE ESPERA DESDE A ADMISSÃO ATÉ O DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE COLO DE ÚTERO

As pacientes diagnosticadas entre 0-60 dias após a admissão tiveram maior tempo médio de sobrevida (TMS) (12,85 anos) do que pacientes com tempo de diagnóstico superior a 60 dias (12,37 anos). Essas diferenças de sobrevida foram significativas em todo período de seguimento (Log Rank,  $p < 0,001$ , Breslow,  $p < 0,001$  e Tarone-Ware,  $p < 0,001$ ), como pode se observar nas curvas de Kaplan-Meier (Gráfico 5).

GRÁFICO 5 - CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA ESPECÍFICA DA DOENÇA SEGUNDO O TEMPO DESDE A ADMISSÃO HOSPITALAR ATÉ O DIAGNÓSTICO

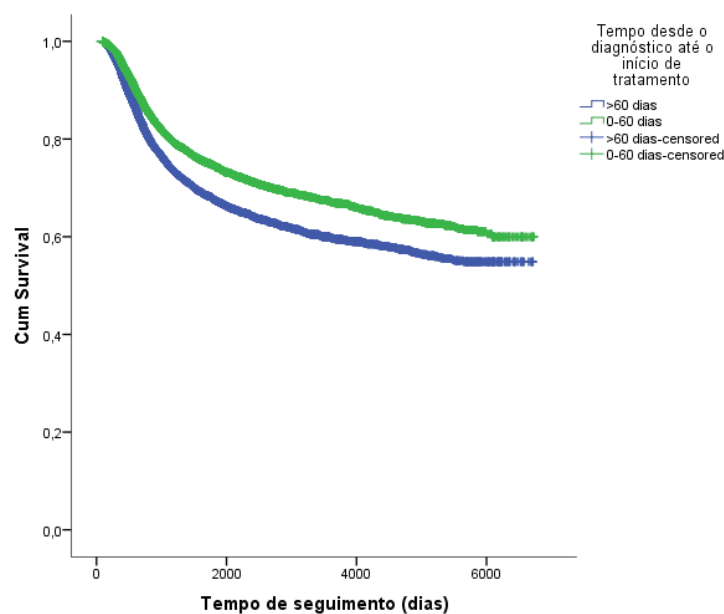


FONTE: AUTOR (2020)

#### 4.6. SOBREVIVÊNCIA ESPECÍFICA DA DOENÇA SEGUNDO O TEMPO DE ESPERA PARA O INÍCIO DE TRATAMENTO APÓS O DIAGNÓSTICO

A sobrevivência das pacientes com tempo de espera entre 0-60 dias para o início de tratamento foi maior (13,09 anos) do que das pacientes com tempo de espera maior do que 60 dias (11,60 anos). Essas diferenças de sobrevivência também foram significativas em todo período de seguimento (Log Rank,  $p < 0,001$ , Breslow,  $p < 0,001$  e Tarone-Ware,  $p < 0,001$ ). O Gráfico 6 ilustra as curvas de sobrevivência Kaplan-Meier segundo o tempo de demora para o início do tratamento.

GRÁFICO 6 - CURVAS DE SOBREVIDA ESPECÍFICA DA DOENÇA SEGUNDO O TEMPO DESDE O DIAGNÓSTICO ATÉ O INÍCIO DO TRATAMENTO



FONTE: O AUTOR (2020)

QUADRO 3 - SOBREVIDA ESPECÍFICA DA DOENÇA SEGUNDO AS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E TERAPÊUTICAS DAS MULHERES COM CÂNCER DE COLO DE ÚTERO DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2000-2018.

Características	Taxa de sobrevida (dias)	EP	IC95%		p*	p**	p***
Global	4.580,83 (12,50 anos)	23,04	4.535,68 (12,42 anos)	4.625,99 (12,67 anos)			
Faixa etária					0.000	0.000	0.000
14-19 anos	5.932,01 (16,25 anos)	84,24	5.766,91 (15,80 anos)	6.097,12 (16,70 anos)			
20-29 anos	5.770,23 (15,80 anos)	78,15	5.617,06 (15,39 anos)	5.923,40 (16,23 anos)			
30-39 anos	5.310,37 (14,55 anos)	46,82	5.218,60 (14,30 anos)	5.402,14 (14,80 anos)			
40-49 anos	4.705,49 (12,89 anos)	44,54	4.618,20 (12,65 anos)	4.792,78 (13,13 anos)			
50-59 anos	4.227,42 (11,58 anos)	49,20	4.130,99 (11,32 anos)	4.323,85 (11,85 anos)			
60-69 anos	4.022,71 (11,02 anos)	59,36	3.906,36 (10,70 anos)	4.139,06 (11,34 anos)			
>70 anos	3.287,07 (9,05 anos)	66,98	3.155,79 (8,65 anos)	3.418,34 (9,36 anos)			
Nível de escolaridade					0.000	0.000	0.000

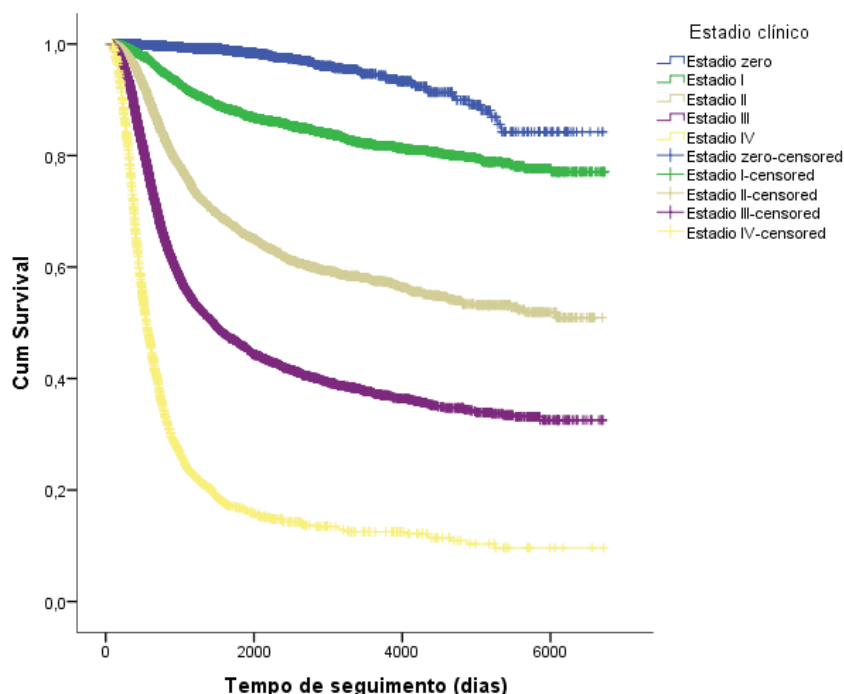
Características	Taxa de sobrevida (dias)	EP	IC95%		p*	p**	p***
Analfabeto/fundamental incompl.	4.286,72 (11,74 anos)	34,726	4.218,66 (11,56 anos)	4.354,78 (11,93 anos)			
Fundamental completo	4.536,53 (12,43 anos)	60,22	4.418,50 (12,10 anos)	4.654,57 (12,75 anos)			
Médio/superior	5.122,46 (14,03 anos)	61,633	5.001,66 (13,70 anos)	5.243,26 (14,36 anos)			
Não informado	4.651,83 (12,74 anos)	41,77	4.569,95 (12,52 anos)	4.733,71 (12,97 anos)			
Intervalo entre a admissão e diagnóstico					0,000	0,000	0,000
[0-60 dias]	4.689,35 (12,85 anos)	46,42	4.598,36 (12,60 anos)	4.780,34 (13,10 anos)			
[>60 dias]	4.514,51 (12,37 anos)	27,29	4.461,03 (12,22 anos)	4.567,99 (12,51 anos)			
Intervalo entre o diagnóstico e início do tratamento					0,000	0,000	0,000
[0-60 dias]	4.777,85 (13,09 anos)	32,27	4.714,59 (12,92 anos)	4.841,10 (13,26 anos)			
[>60 dias]	4.365,06 (11,60 anos)	32,76	4.300,86 (11,78 anos)	4.429,26 (12,13 anos)			
Estádio clínico					0,000	0,000	0,000
0	6.267,94 (17,17 anos)	59,65	6.151,03 (16,85 anos)	6.384,84 (17,49 anos)			
I	5.695,21 (15,60 anos)	35,83	5.624,98 (15,41 anos)	5.765,44 (15,79 anos)			
II	4.240,34 (11,62 anos)	51,45	4.139,50 (11,34 anos)	4.341,17 (11,89 anos)			
III	3.018,90 (8,27 anos)	43,96	2.932,73 (8,03 anos)	3.105,06 (8,50 anos)			
IV	1.355,42 (3,71 anos)	53,76	1.250,04 (3,42 anos)	1.460,79 (4,02 anos)			

**Legenda.** EP = erro padrão; IC 95% = intervalo de confiança 95% . Significância de (\*) teste Log-rank ; (\*\*) teste Breslow; (\*\*\*) teste Tarone-Ware.

#### 4.7. SOBREVIDA ESPECÍFICA DA DOENÇA SEGUNDO O ESTÁDIO CLÍNICO (FIGO)

Foram encontradas diferenças na sobrevida segundo o estágio clínico em todo período de seguimento (Log Rank,  $p < 0,001$ , Breslow,  $p < 0,001$  e Tarone-Ware,  $p < 0,001$ ). Houve redução na taxa de sobrevida conforme a gravidade do câncer, sendo as taxas de sobrevida para os estádios zero, I, II, III e IV de 17,17 anos, 15,60 anos, 11,62 anos, 8,27 anos e 3,71 anos, respectivamente (Quadro 3) . No Gráfico 7, são apresentadas as curvas de sobrevida de Kaplan-Meier segundo o estágio clínico.

GRÁFICO 7 - CURVAS DE SOBREVIDA ESPECÍFICA DE DOENÇA SEGUNDO O ESTADIO CLÍNICO



FONTE: O AUTOR (2020)

#### 4.8. SOBREVIDA ESPECÍFICA DA DOENÇA SEGUNDO A MORFOLOGIA DO TUMOR

A morfologia do tumor também foi associada com a sobrevivência. Quando levada em consideração toda a amostra, pacientes com neoplasia intraepitelial cervical escamosa grau III (NIC III), apresentaram maior taxa de sobrevivência (15,56 anos) do que pacientes com adenocarcinoma (12,23 anos) e carcinoma de células escamosas (12,51 anos). Diferenças significativas foram observadas em todo período de seguimento (Log Rank,  $p < 0,001$ , Breslow,  $p < 0,001$  e Tarone-Ware,  $p < 0,001$ ). Quando levado em consideração também o estágio clínico, no estágio II os pacientes com adenocarcinoma tiveram menor SED (11,7 anos) do que pacientes com carcinoma de células escamosas (11,84 anos). Essas diferenças de sobrevivência foram significativas em todo período de seguimento (Log Rank,  $p < 0,0001$ ; Breslow,  $p < 0,0001$  e Tarone-Ware,  $p < 0,0001$ ). No estágio IV, pacientes com adenocarcinoma sobreviveram menos (TMS=3,87 anos) do que pacientes com carcinoma de células escamosas (TMS=4,97 anos).

Essas diferenças de sobrevida também foram significativas em todo período de seguimento (Log Rank,  $p=0,015$ ; Breslow,  $p=0,031$  e Tarone-Ware,  $p=0,020$ ).

Não foram encontradas diferenças de sobrevida em relação à morfologia no estágio zero (Log Rank,  $p=0,188$ ; Breslow,  $p=0,350$  e Tarone-Ware,  $p=0,217$ ), estágio I (Log Rank,  $p=0,498$ ; Breslow,  $p=0,293$  e Tarone-Ware,  $p=0,386$ ) e estágio III (Log Rank,  $p=0,663$ ; Breslow,  $p=0,209$  e Tarone-Ware,  $p=0,365$ ).

O quadro 4 ilustra os detalhes de todos dados de sobrevida segundo a morfologia do tumor na amostra geral e segundo o estágio clínico. O Gráfico 8 mostra as curvas de sobrevida de Kaplan-Meier segundo a morfologia na amostra geral e conforme o estágio clínico.

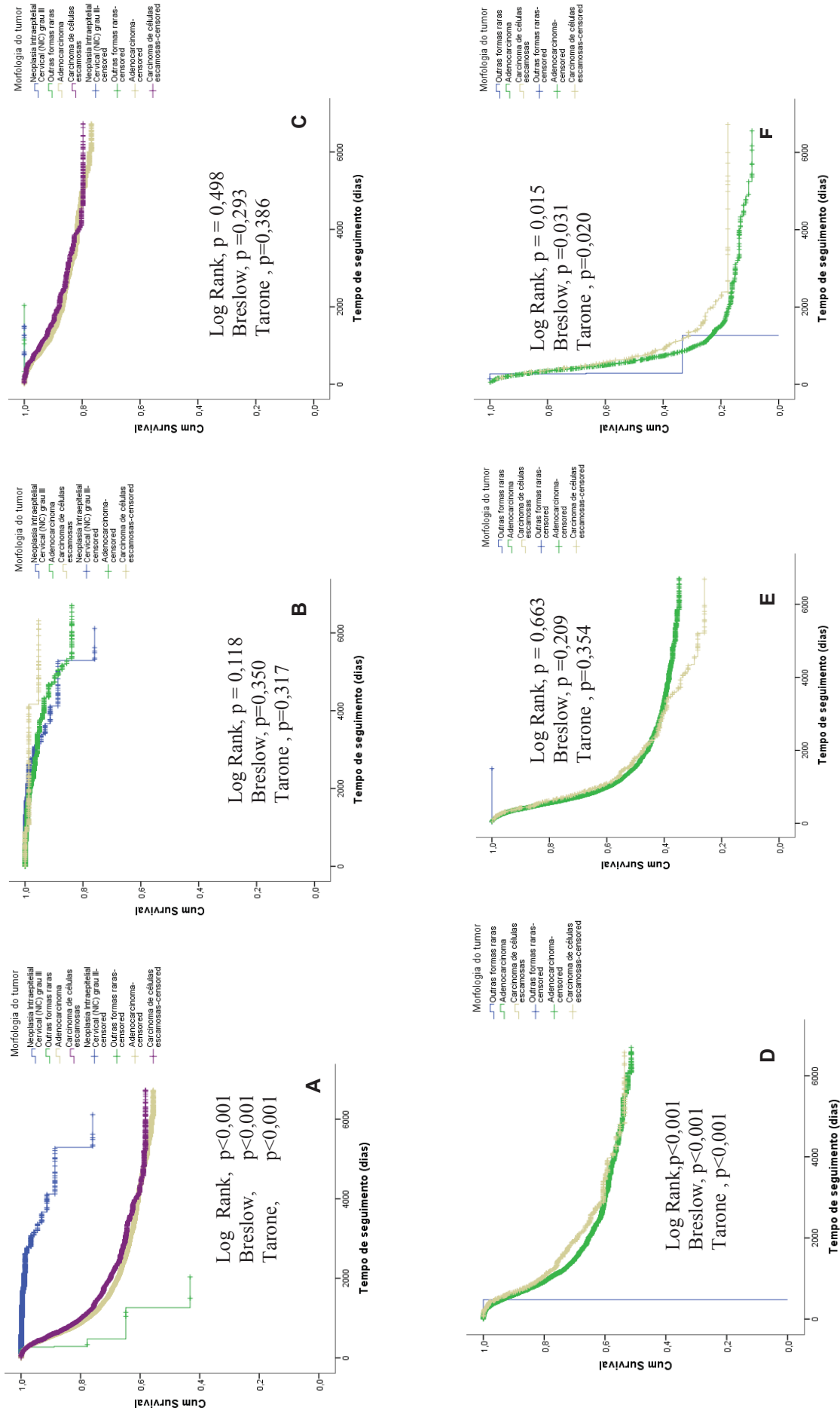
**QUADRO 4 - SOBREVIDA ESPECÍFICA DA DOENÇA SEGUNDO A MORFOLOGIA DO TUMOR**

Amostra	Característica	Média (dias)	SE	IC de 95%		p*	p**	p***
Amostra geral	Neoplasia Intraepitelial Cervical grau III	5.680,906 (15,56 anos)	133,610	5.419,030 (14,84 anos)	5.942,78 (16,28 anos)	0,000	0,000	0,000
	Adenocarcinoma	4.463,782 (12,23 anos)	26,186	4.412,458 (12,08 anos)	4.515,106 (12,37 anos)			
	Carcinoma de células escamosas	4.566,367 (12,51 anos)	62,371	4.444,119 (12,17 anos)	4.688,614 (12,84 anos)			
	Outras formas raras	1.276,679 (3,50 anos)	271,479	744,579 (2,03 anos)	1.808,779 (4,95 anos)			
Estadio zero	Neoplasia Intraepitelial Cervical grau III	5.680,827 (15,56 anos)	133,609	5.418,953 (14,84 anos)	5.942,701 (16,28 anos)	0,188	0,350	0,217
	Adenocarcinoma	6.260,078 (17,15 anos)	72,963	6.117,070 (16,76 anos)	6.403,085 (17,54 anos)			
	Carcinoma de células escamosas	6.167,545 (16,89 anos)	86,768	5.997,480 (16,43 anos)	6.337,610 (17,36 anos)			
Estadio II	Adenocarcinoma	4.273,274 (11,70 anos)	55,940	4.163,630 (11,40 anos)	4.382,917 (12,00 anos)	0,000	0,000	0,000
	Carcinoma de células escamosas	4.323,186 (11,84 anos)	133,821	4.060,897 (11,12 anos)	4.585,475 (12,56 anos)			
	Outras formas raras	477,000 (1,30 anos)	,000	477,000 (1,30 anos)	477,000 (1,30 anos)			
Estadio IV	Adenocarcinoma	1.413,369 (3,87 anos)	62,446	1.290,974 (3,53 anos)	1.535,763 (4,30 anos)	0,015	0,031	0,020
	Carcinoma de células escamosas	1.816,176 (4,97 anos)	175,203	1.472,778 (4,03 anos)	2.159,575 (5,91 anos)			
	Outras formas raras	608,333 (1,66 anos)	328,366	0,000 (0,00 anos)	1251,930 (3,43 anos)			

**Legenda.** SE = erro padrão; IC 95% = intervalo de confiança 95%. Significância de (\*) teste Log-rank ; (\*\*) teste Breslow; (\*\*\*) teste Tarone-Ware.

FONTE: O AUTOR (2020)

GRÁFICO 8- CURVA DE SOBREVIDA ESPECÍFICA DA DOENÇA SEGUNDO A MORFOLOGIA DO TUMOR NA AMOSTRA GERAL (A), ESTADIO ZERO (B), ESTADIO I (C), ESTADIO II (D), ESTADIO III (E), E ESTADIO IV (F).



#### 4.9. SOBREVIDA ESPECÍFICA DA DOENÇA SEGUNDO O TRATAMENTO REALIZADO EM CADA ESTADIO CLÍNICO

Para a avaliação do efeito dos tratamentos na sobrevida das pacientes, considerou-se também o estadio clínico. No estágio zero, os TMS para cada tipo de tratamento, em ordem decrescente, foi: cirurgia (17,34 anos), outras combinações de tratamento (14,37 anos), radioterapia (13,88 anos), cirurgia + quimioterapia (13,24 anos), cirurgia + radioterapia (11,48 anos), Radioterapia + quimioterapia (7,83 anos), cirurgia + radioterapia + quimioterapia + hormonioterapia (7,38 anos), cirurgia + radioterapia + quimioterapia (7,06 anos), e quimioterapia (6,88 anos). As diferenças dos TMS entre os tratamentos foram significativas em todo período de *follow-up* (Log Rank,  $p < 0,001$ , Breslow,  $p < 0,001$  e Tarone-Ware,  $p < 0,001$ ). O Gráfico 9A ilustra as curvas de sobrevivência dos distintos tratamentos para o estadio zero.

No estadio I, a ordem decrescente dos TMS para cada tipo de tratamento foi: cirurgia (17,04 anos), cirurgia + radioterapia (15,81 anos), outras combinações de tratamento (15,19 anos), radioterapia (14,38 anos), cirurgia + radioterapia + quimioterapia (11,85 anos), cirurgia + quimioterapia (11,41 anos), radioterapia + quimioterapia (10,83 anos), quimioterapia (8,06 anos), e finalmente a combinação cirurgia + radioterapia + quimioterapia + hormonioterapia (5,69 anos). As diferenças dos TMS entre os tratamentos também foram significativas em todo período de seguimento (Log Rank,  $p < 0,001$ , Breslow,  $p < 0,001$  e Tarone-Ware,  $p < 0,001$ ). No Gráfico 9B são apresentadas as curvas de sobrevivência dos distintos tratamentos para o estadio I.

No estadio II, a ordem decrescente dos TMS para cada tipo de tratamento foi: cirurgia + radioterapia (13,14 anos), outras combinações de tratamento (12,99 anos), cirurgia + quimioterapia (12,2 anos), cirurgia + radioterapia + quimioterapia (12,07 anos), radioterapia (10,99 anos), radioterapia + quimioterapia (10,51 anos), cirurgia (9,94 anos), cirurgia + radioterapia + quimioterapia + hormonioterapia (8,58 anos), e finalmente quimioterapia (6,41 anos). Diferenças significativas foram observadas em todo período de seguimento (Log Rank,  $p < 0,001$ , Breslow,  $p < 0,001$  e Tarone-Ware,  $p < 0,001$ ). No Gráfico 9C são apresentadas as curvas de sobrevivência dos distintos tratamentos para o estadio II.

No estadio III, a ordem decrescente dos TMS para cada tipo de tratamento foi: cirurgia + radioterapia (9,92 anos), cirurgia + radioterapia + quimioterapia (9,87 anos), outras combinações (9,71 anos), radioterapia + quimioterapia (8,30 anos), radioterapia (7,98 anos), cirurgia + quimioterapia (7,76 anos), cirurgia + radioterapia + quimioterapia +



hormonioterapia (6,17 anos), quimioterapia (3,68 anos) e cirurgia (3,35 anos). As diferenças dos TMS entre os tratamentos foram significativas desde no início (Log Rank,  $p=0,000$ ), no meio (Breslow,  $p=0,000$ ) e ao final do seguimento (Tarone-Ware,  $p=0,000$ ). No Gráfico 9D são apresentadas as curvas de sobrevivência dos distintos tratamentos para o estadio III.

No estadio IV, no geral, a sobrevida foi baixa. A ordem decrescente dos TMS para cada tipo de tratamento utilizado foi: cirurgia + radioterapia + quimioterapia (5,61 anos), OCT (4,56 anos), cirurgia + radioterapia (4,28 anos), radioterapia + quimioterapia (4,06 anos), cirurgia + quimioterapia (4,04 anos), radioterapia (3,13 anos), quimioterapia (2,39 anos) e cirurgia (1,31 anos). As diferenças dos TMS entre os tratamentos foram significativas em todo período de seguimento (Log Rank,  $p<0,001$ , Breslow,  $p<0,001$  e Tarone-Ware,  $p<0,001$ ). No Gráfico 9E são apresentadas as curvas de sobrevivência dos distintos tratamentos para o estadio IV. No Quadro 5 são apresentados os detalhes dos tempos de sobrevida dos tratamentos segundo o estadio clínico.

**QUADRO 5 - SOBREVIDA ESPECÍFICA DA DOENÇA SEGUNDO O TIPO DE TRATAMENTO EM CADA ESTADIO CLÍNICO. ESTADO DE SÃO PAULO (BRASIL), 2000-2018**

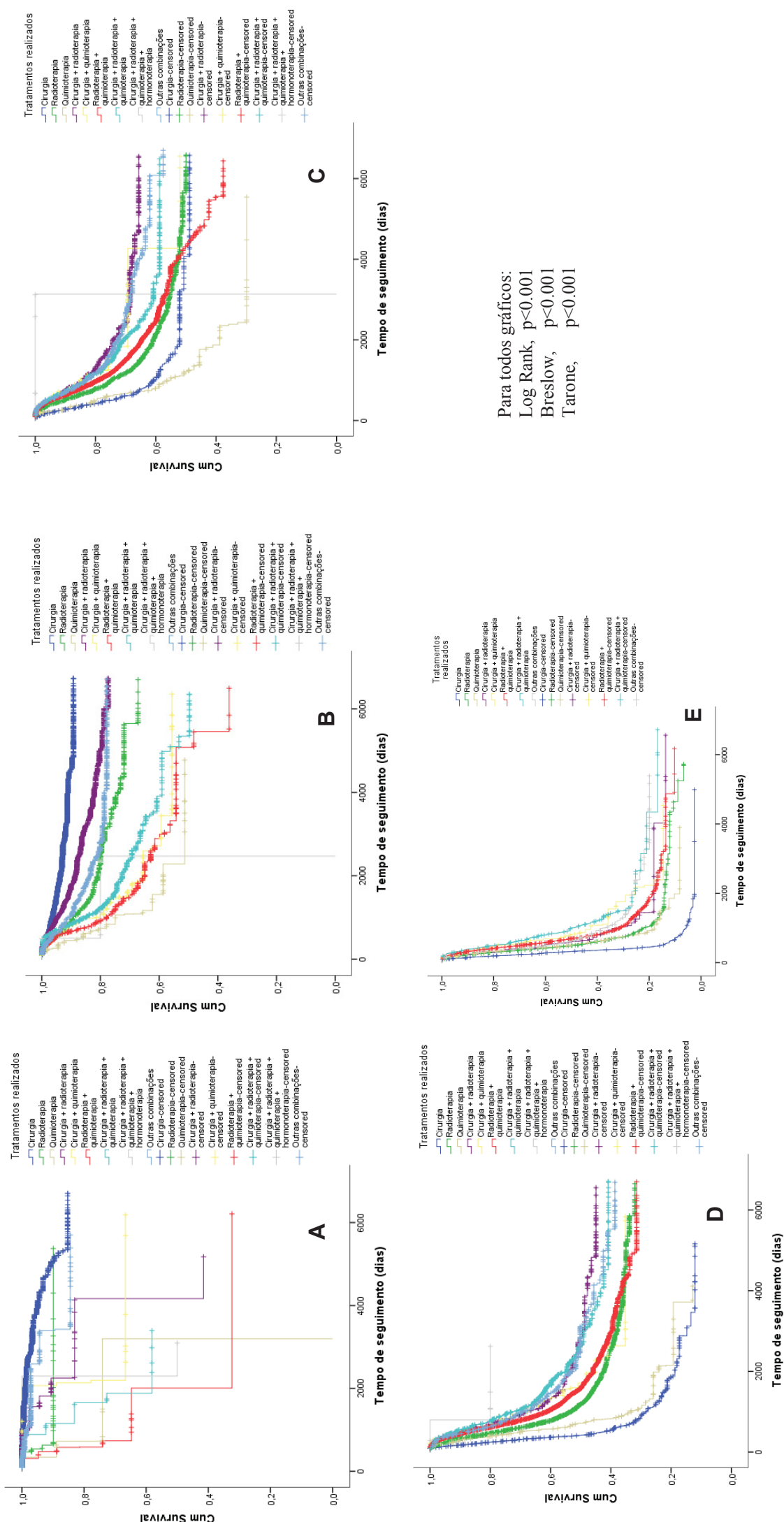
Estadio clínico	Tratamento	TMS		SE	IC de 95% (dias)		Log Rank	Breslow	Tarone
		(dias)	(anos)		- 95%	+ 95%	p	p	p
Zero	C	6,330.81	17.34	61.50	6,210.27 (17.01 a)	6,451.35 (17.67 a)	0,000	0,000	0,000
	R	4,885.42	13.38	267.34	4,361.43 (11.95 a)	5,409.41 (14.82 a)			
	Q	2,512.44	6.88	515.72	1,501.63 (4.11 a)	3,523.26 (9.65 a)			
	C+R	4,189.91	11.47	377.00	3,450.99 (9.45 a)	4,928.83 (13.50 a)			
	C+Q	4,833.89	13.24	637.00	3,585.36 (9.82 a)	6,082.42 (16.66 a)			
	R+C	2,858.19	7.83	1,069.04	762.87 (2.09 a)	4,953.50 (13.57 a)			
	C+R+C	2,593.75	7.10	316.74	1,972.93 (5.40 a)	3,214.56 (8.80 a)			
	C+R+C+H	2,695.50	7.38	282.49	2,141.82 (5.86 a)	3,249.18 (8.90 a)			
	O	5,245.80	14.37	181.66	4,889.75 (13.39 a)	5,601.85 (15.34 a)			
I	C	6,222.36	17.04	41.13	6,141.75 (16.82 a)	6,302.97 (17.26 a)	0,000	0,000	0,000
	R	5,250.89	14.38	139.17	4,978.11 (14.82 a)	5,523.66 (15.13 a)			
	C	2,943.52	8.06	346.57	2,264.24 (6.20 a)	3,622.80 (9.92 a)			
	C+R	5,771.38	15.81	66.07	5,641.89 (15.45 a)	5,900.87 (16.16 a)			
	C+C	4,195.10	11.43	311.21	3,585.12 (9.82 a)	4,805.08 (13.16 a)			
	R+C	3,955.54	10.83	235.23	3,494.50 (9.57 a)	4,416.59 (12.10 a)			

Estadio clínico	Tratamento	TMS		SE	IC de 95% (dias)		Log Rank p	Breslow p	Tarone p
		(dias)	(anos)		- 95%	+ 95%			
	C+R+C	4.327,81	11,85	162,50	4.009,30 (10,98 a)	4.646,32 (12,73 a)			
	C+R+C+H	2.077,60	5,69	497,62	1.102,27 (3,02 a)	3.052,93 (8,36 a)			
	O	5.545,40	15,16	117,17	5.315,75 (14,56 a)	5.775,05 (14,82 a)			
II	C	3.631,30	9,94	213,88	3.212,09 (8,80 a)	4.050,51 (11,09 a)	0,000	0,000	0,000
	R	3.990,75	10,93	97,40	3.799,85 (10,41 a)	4.181,64 (11,45 a)			
	C	2.341,94	6,41	271,67	1.809,46 (4,95 a)	2.874,42 (7,87 a)			
	C+R	4.798,55	13,14	137,38	4.529,28 (12,40 a)	5.067,82 (13,88 a)			
	C+Q	4.456,50	12,20	483,29	3.509,25 (9,61 a)	5.403,74 (14,80 a)			
	R+Q	3.837,00	10,51	98,78	3.643,39 (9,98 a)	4.030,62 (11,04 a)			
	C+R+Q	4.408,84	12,07	151,67	4.111,57 (11,26 a)	4.706,11 (12,89 a)			
	C+R+Q+H	3.135,00	8,58	0,00	3.135,00 (8,58 a)	3.135,00 (8,58 a)			
	O	4.742,26	12,99	147,77	4.452,63 (12,19 a)	5.031,90 (13,78 a)	0,000	0,000	0,000
III	C	1.217,33	3,33	100,49	1.020,38 (2,79 a)	1.414,28 (3,87 a)			
	R	2.914,82	7,98	77,93	2.762,08 (2,08 a)	3.067,57 (8,40 a)			
	Q	1.345,66	3,68	138,89	1.073,44 (2,94 a)	1.617,89 (4,43 a)			
	C+R	3.622,27	9,92	183,29	3.263,02 (8,94 a)	3.981,53 (10,90 a)			
	C+Q	2.834,53	7,76	353,87	2.140,94 (5,86 a)	3.528,12 (9,66 a)			
	R+Q	3.058,76	8,38	74,99	2.911,79 (7,97 a)	3.205,74 (8,78 a)			
	C+R+Q	3.603,41	9,98	152,27	3.304,96 (9,05 a)	3.901,86 (10,69 a)			
	C+R+Q+H	2.253,20	6,17	326,29	1.613,68 (4,42 a)	2.892,72 (7,92 a)			
	O	3.545,03	9,71	160,95	3.229,56 (8,84 a)	3.860,49 (10,57 a)			
IV	C	478,73	1,31	44,23	392,04 (1,07 a)	565,42 (1,55 a)	0,000	0,000	0,000
	R	1.142,61	3,31	85,36	975,30 (2,67 a)	1.309,92 (3,83 a)			
	Q	873,34	2,39	94,71	687,71 (1,88 a)	1.058,97 (2,90 a)			
	C+R	1.565,38	4,28	272,32	1.031,64 (2,82 a)	2.099,12 (5,75 a)			
	C+Q	1.477,50	4,04	211,82	1.062,33 (2,91 a)	1.892,68 (2,44 a)			
	R+Q	1.483,55	4,06	94,88	1.297,58 (3,55 a)	1.669,52 (4,57 a)			
	C+R+Q	2.048,03	5,61	223,64	1.609,71 (4,41 a)	2.486,36 (6,81 a)			
	C+R+C+H	1.664,57	4,56	185,16	1.301,66 (3,56 a)	2.027,47 (5,55 a)			

**Legenda.** SE = erro padrão; IC 95% = intervalo de confiança 95%; C=Cirurgia; Q=quimioterapia, R=Radioterapia; H=hormonioterapia; a=anos

FONTE: O AUTOR (2020)

GRÁFICO 9 - CURVAS DE ESPECÍFICA DE DOENÇA SEGUNDO O TIPO DE TRATAMENTO NO ESTADIO ZERO (A), I (B), II (C), III (D) E IV (E)-ESTADO DE SÃO PAULO (BRASIL), 2000-2018.



#### 4.10. INVESTIGAÇÃO SOBRE OS FATORES PROGNÓSTICOS ASSOCIADOS À SOBREVIDA ESPECÍFICA DA DOENÇA DE CÂNCER DE COLO DE ÚTERO

Para a investigação dos fatores prognósticos associados à sobrevida específica de câncer de colo de útero, foi desenvolvido e validado o modelo de regressão de Cox-Tempo dependente. Existem dois critérios para o desenvolvimento do modelo de regressão de Cox tempo-dependente: o critério matemático (Backward e Forward) e o critério hierárquico. O critério matemático consiste em introduzir todas as covariáveis no modelo e o modelo vai selecionando as covariáveis que ele considera importante. O critério matemático é menos utilizado nos estudos de oncologia clínica, pois pode acabar selecionando uma covariável mesmo quando esta não é clinicamente relevante. No critério hierárquico, as covariáveis são selecionadas para o modelo pelo próprio pesquisador de acordo com a ordem de relevância clínica, portanto a qualidade do modelo vai depender do conhecimento *a priori* do pesquisador de quais covariáveis são clinicamente relevantes. Para o presente trabalho, foi utilizado o critério hierárquico. Os resultados estão apresentados na forma de *Hazard Ratio* (HR) com os seus respectivos intervalos de confiança de 95% e seguidos da significância estatística.

##### 4.10.1. ANÁLISE MULTIVARIADA: REGRESSÃO DE COX TEMPO-DEPENDENTE

Covariando para idade, escolaridade, estadio clínico, tempo entre admissão ao diagnóstico e tempo desde o diagnóstico até o tratamento os fatores estatisticamente associados para o prognóstico de SED de CCU foram: ensino ensino fundamental incompleto (HR = 1,252; IC [(95%, 1,155-1,357],  $p < 0,001$ ); ensino fundamental completo (HR = 1,260; IC [(95%, 1,149-1,383],  $p < 0,001$ ); faixa etária de 20 a 29 anos (HR = 4,536; IC [(95%, 1,691-12,170],  $p = 0,003$ ); faixa etária 30-39 anos (HR = 5,521; IC [(95%, 2,067-14,744],  $p = 0,001$ ); faixa etária de 40 a 49 anos (HR = 7,204; IC [(95%, 2,700-19,224],  $p < 0,001$ ); faixa etária de 50 a 59 anos (HR = 7,980; IC [(95%, 2,991-21,295],  $p < 0,001$ ); faixa etária de 60 a 69 anos (HR = 8,401; IC [(95%, 3,147-22,428],  $p < 0,001$ ); faixa etária superior a 70 anos (HR = 10,979; IC [(95%, 4,112-29,315],  $p < 0,001$ ); atraso entre a admissão e o diagnóstico por mais de 60 dias (HR = 1,189; IC [(95%, 1,130-1,251],  $p < 0,001$ ); atraso entre o diagnóstico e o início do tratamento por mais de 60 dias (HR = 1,139; IC [(95%, 1,088-1,193],  $p < 0,001$ ), estágio I (HR = 10,224; IC [(95%, 8,297-12,598],  $p < 0,001$ ), estágio II (HR = 42,764; IC [(95%, 34,446-53,089],  $p < 0,001$ ), estágio III (HR = 108,436; IC [(95%, 86,448-

136,017],  $p < 0,001$ ) e estágio IV (HR = 328,188, IC [(95%, 258,812-416,161],  $p < 0,001$ ). Ver Quadro 6.

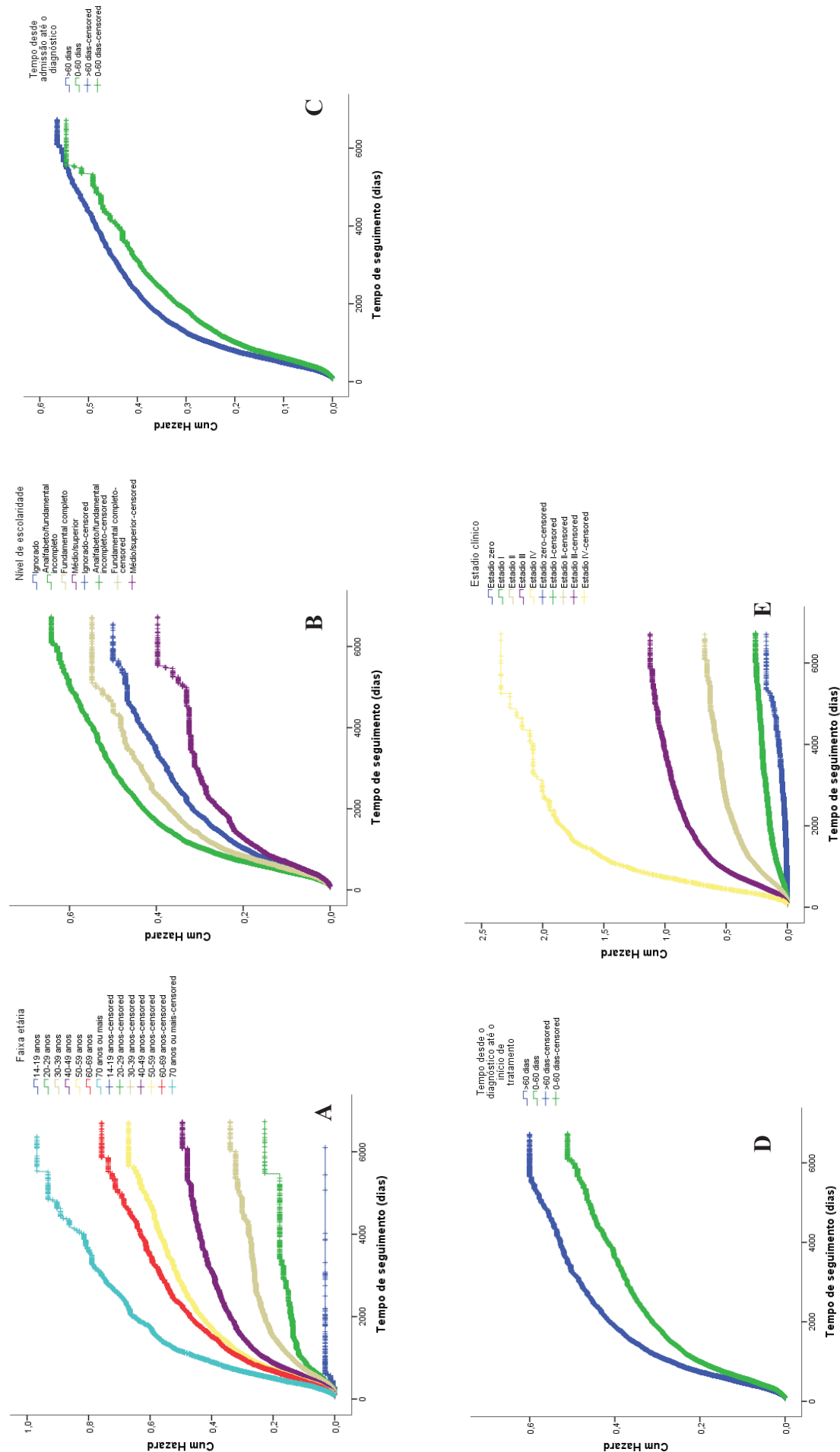
**QUADRO 6 - ANÁLISE MULTIVARIADA DE REGRESSÃO DE COX TEMPO-DEPENDENTE PARA INVESTIGAÇÃO DOS FATORES PROGNÓSTICOS. SÃO PAULO, 2000-2018.**

Covariável	$\beta$	SE	Wald	df	p	HR	IC (95%) de HR	
							-95%	+95%
Estadio clínico*	0,001	0,000	2713,036	1	0,000	1,001	1,001	1,001
Nível de educação								
Médio/superior**						1,000		
Não informado	0,015	0,043	,118	1	0,731	1,015	,932	1,105
Fundamental incompleto	0,225	0,041	29,977	1	0,000	1,252	1,155	1,357
Fundamental completo	0,231	0,047	23,896	1	0,000	1,260	1,149	1,383
Faixa etária								
[14-19 anos]**			350,321	6	0,000	1,000		
[20-29 anos]	1,512	0,504	9,017	1	0,003	4,536	1,691	12,170
[30-39 anos]	1,708	0,501	11,620	1	0,001	5,521	2,067	14,744
[40-49 anos]	1,975	0,501	15,548	1	0,000	7,204	2,700	19,224
[50-59 anos]	2,077	0,501	17,202	1	0,000	7,980	2,991	21,295
[60-69 anos]	2,128	0,501	18,048	1	0,000	8,401	3,147	22,428
[>70 anos]	2,396	0,501	22,864	1	0,000	10,979	4,112	29,315
Tempo até o diagnóstico								
[0-60 dias]**						1,000		
[>60 dias]	0,173	0,026	44,353	1	0,000	1,189	1,130	1,251
Tempo até início de tratamento								
[0-60 dias]**						1,000		
[>60 dias]	0,130	0,024	30,290	1	0,000	1,139	1,088	1,193
Estadio clínico								
0**			3476,080	4	0,000			
I	2,325	0,107	476,053	1	0,000	10,224	8,297	12,598
II	3,756	0,110	1158,357	1	0,000	42,764	34,446	53,089
III	4,686	0,116	1642,632	1	0,000	108,436	86,448	136,017
IV	5,794	0,121	2286,242	1	0,000	328,188	258,812	416,161

\*=Covariável tempo-dependente; \*\* = Referência ; HR= Hazard Ratio; IC= intervalo de confiança

Em seguida, foram construídos os gráficos da função *Hazard* (Gráficos 10A-9E) de cada fator prognóstico incluído no modelo de Regressão de Cox tempo-dependente, para ilustrar o comportamento dos Hazards em função do tempo, onde verifica-se que os riscos foram proporcionais (não cruzamento entre as linhas) em todo período de seguimento. Portanto, ter o ensino médio/superior, estadio zero, tempo de demora desde admissão até o diagnóstico menores que 60 dias, tempo de demora desde o diagnóstico até o tratamento também menores que 60 dias, foram considerados como fatores prognósticos protetores da morte por CCU.

GRÁFICO 10 - CURVAS “HAZARD” SEGUNDO A FAIXA ETÁRIA (A) ESCOLARIDADE (B), TEMPO DESDE A ADMISSÃO ATÉ O DIAGNÓSTICO (C), TEMPO DESDE DIAGNÓSTICO ATÉ O INÍCIO DO TRATAMENTO (D) E ESTADO CLÍNICO (E). SÃO PAULO, 2000-2018.



#### 4.10.2. ANÁLISE UNIVARIADA: REGRESSÃO DE COX TEMPO-DEPENDENTE

Na análise covariada para morfologia de tumor e idade, o modelo de regressão de Cox tempo-dependente univariado mostrou que os fatores prognósticos que contribuem para o pior prognóstico de SED de CCU são: adenocarcinoma (HR=34,835; IC [(95%, 23,325-52,025],  $p<0,001$ ), carcinoma de células escamosas (HR=32,495; IC [(95%, 21,654-48,765],  $p<0,001$ ) e formas raras (HR=76,934; IC [(95%, 26,692-221,746],  $p<0,001$ ). Controlando para o estadio clínico, as morfologias que foram estatisticamente associadas ao pior prognóstico de sobrevida de CCU foram: estágio IV: ter adenocarcinoma (HR=1,229; IC [(95%, 1,059-1,427],  $p=0,007$ ). Estadio II: ter outros tipos de tumores raros (HR=18,676; IC [(95%, 2,609-133,695],  $p=0,004$ ). Para estádios zero, I, III não foram encontrados fatores prognósticos significativos (Quadro 7).

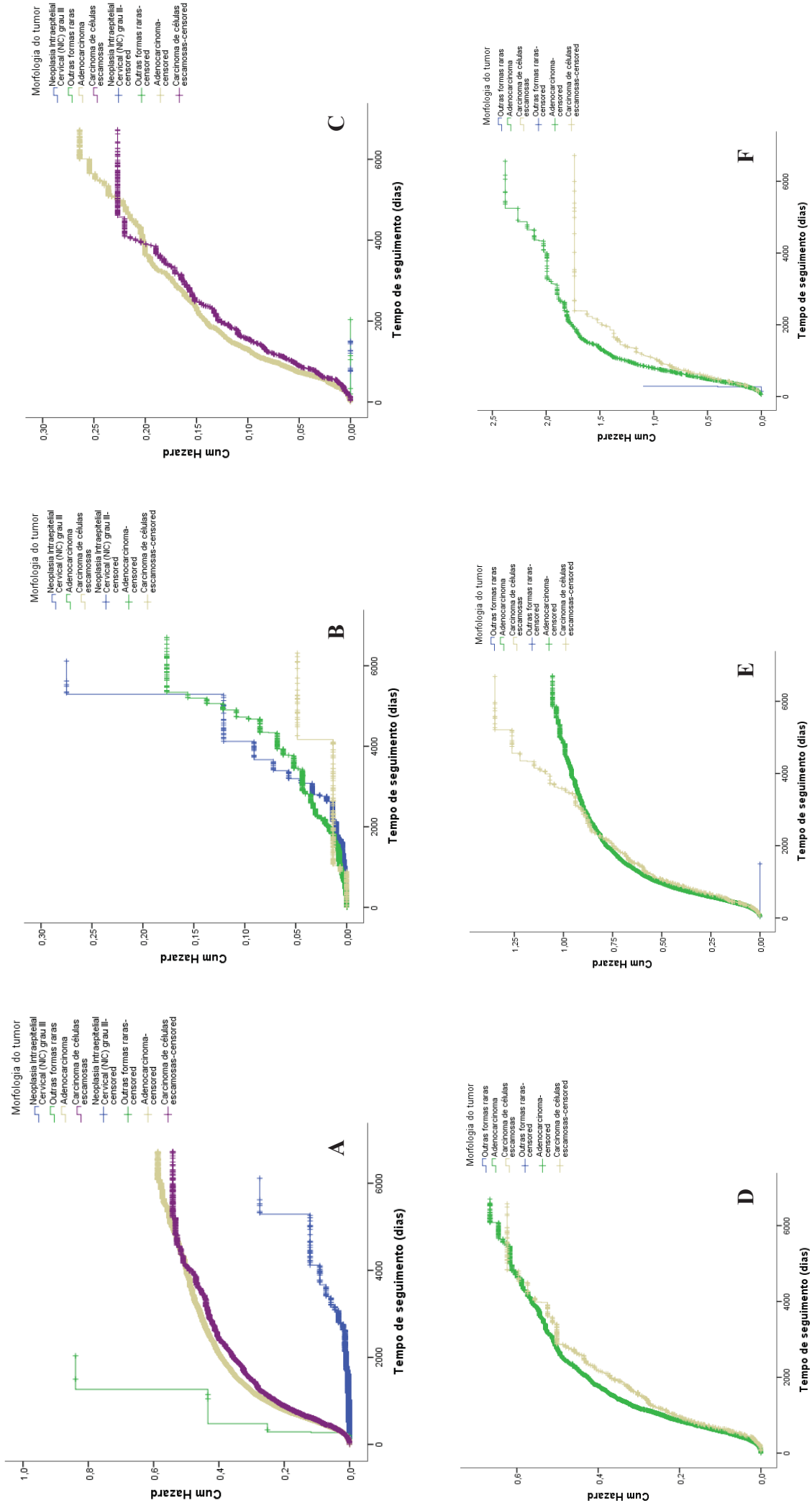
QUADRO 7 - ANÁLISE UNIVARIADA: REGRESSÃO DE COX TEMPO-DEPENDENTE PARA INVESTIGAÇÃO DAS MORFOLOGIAS ASSOCIADAS À MORTE POR CCU. SP, 2000-2018.

Grupo	Covariável	B	SE	Wald	df	p	HR	IC (95%) de HR	
								-95%	+95%
Amostra geral	Idade*	0,000	0,000	375,970	1	0,000	1,000	1,000	1,000
	NIC III**			305,898	3	0,000			
	Outras formas raras	4,343	0,540	64,656	1	0,000	76,934	26,692	221,746
	Adenocarcinoma	3,551	0,205	301,017	1	0,000	34,835	23,325	52,025
	Carcinoma de células escamosas	3,481	0,207	282,524	1	0,000	32,495	21,654	48,765
Estadio zero	Idade*	0,000	0,000	17,159	1	0,000	1,000	1,000	1,000
	Carcinoma células escamosas**			2,286	2	0,319			
	NIC III	0,587	0,623	0,889	1	0,346	1,799	0,531	6,095
	Adenocarcinoma	0,793	0,595	1,777	1	0,182	2,210	0,689	7,094
Estadio I	Idade*	0,000	0,000	34,097	1	0,000	1,000	1,000	1,000
	Carcinoma de células escamosas**			1,031	3	0,794			
	NIC III	-8,822	93,84	0,009	1	0,925	0,000	0,000	1,124
	Adenocarcinoma	0,094	0,093	1,019	1	0,313	1,098	0,915	1,318
	Outras formas raras	-8,966	161,1	0,003	1	0,956	0,000	0,000	1,885E
Estadio II	Idade*	,000	,000	4,598	1	0,032	1,000	1,000	1,000
	Carcinoma de células escamosas**			9,831	2	0,007			
	Adenocarcinoma	0,105	,078	1,823	1	0,177	1,111	0,953	1,295
	Outras formas raras	2,927	1,004	8,496	1	0,004	18,676	2,609	133,695
Estadio III	Idade*	0,000	0,000	0,669	1	0,414	1,000	1,000	1,000
	Carcinoma de células escamosas**			0,161	2	0,923			
	Adenocarcinoma	0,022	0,060	0,130	1	0,718	1,022	0,908	1,150
	Outras formas raras	-6,986	40,33	0,030	1	0,862	0,001	0,000	199415
Estadio IV	Idade*	0,000	0,000	3,085	1	0,079	1,000	1,000	1,000
	Carcinoma de células escamosas**			8,452	2	0,015			
	Adenocarcinoma	0,207	0,076	7,399	1	0,007	1,229	1,059	1,427
	Outras formas raras	0,773	0,582	1,763	1	0,184	2,166	0,692	6,776

**Legenda.** \* = Covariável tempo-dependente. \*\*= referência; SE = standard error; HR = hazard ratio; IC= intervalo de confiança.



GRÁFICO 11 -CURVAS “HAZARD” SEGUNDO A MORFOLOGIA NA AMOSTRA GERAL (A). ESTADIO ZERO (B). I (C). II (D) E III (E) E IV (F)-ESTADO DE SÃO PAULO (BRASIL). 2000-2018.





Na análise de regressão de Cox tempo-dependente univariada, os tratamentos que contribuíram positivamente em ganhos de SED das pacientes com câncer de colo de útero segundo o estadio clínico foram: *estadio I*: quimioterapia (HR=1,541; IC [(95% 1,163-2,042], p=0,000), radioterapia + quimioterapia (HR=1,523; IC [(95% 1,279-1,813], p=0,000), cirurgia (HR=1,335; IC [(95% 1,204-1,479], p=0,000), cirurgia + radioterapia + quimioterapia (HR=1,205; IC [(95% 1,037-1,400], p=0,015) e cirurgia + radioterapia (HR=0,808; IC [(95% 0,723-0,904], p=0,000); *estadio II*: radioterapia + quimioterapia (HR=1,819; IC [(95% 1,602-2,066], p=0,000), cirurgia + quimioterapia (HR=1,634; IC [(95% 1,268-2,106] p=0,000), cirurgia (HR=1,415; IC [(95% 1,164-1,719], p=0,000) e cirurgia + radioterapia + quimioterapia (HR=1,355; IC [(95% 1,157-1,588], p=0,000); *estadio III*: cirurgia + radioterapia + quimioterapia + hormonoterapia (HR=2,670; IC [(95% 1,101-6,476], p=0,030), cirurgia (HR=1,954; IC [(95% 1,550-2,463] p=0,000), cirurgia + quimioterapia (HR=1,917; IC [(95% 1,452-2,531] p=0,000), quimioterapia (HR=1,821; IC [(95% 1,495-2,218], p=0,000), radioterapia + quimioterapia (HR=1,377; IC [(95% 1,198-1,582], p=0,000); *estadio IV*: apenas a quimioterapia (HR=2,243; IC [(95% 1,557-3,232], p=0,000). Cabe destacar que no *estadio zero*: não houve diferença significativa de sobrevida entre tratamentos (Quadro 8).

QUADRO 8 - ANÁLISE UNIVARIADA DE REGRESSÃO DE COX TEMPO-DEPENDENTE PARA INVESTIGAÇÃO DOS TRATAMENTOS PROTETORES CONTRA MORTE POR CCU. SP. 2000-2018

Estágio	Variável	$\beta$	SE	Wald	p	HR	95%CI para HR	
0	Idade*	0,000	0,000	80,313	0,000	1,000	1,000	- 1,000
	Tipo de tratamento							
	C+R+Q+H**			71,204	0,000	1,000		
	O	1,672	1,000	2,794	0,095	5,324	0,749	- 37,825
	C	1,890	0,999	3,578	0,059	6,618	0,934	- 46,903
	R	1,746	1,008	2,996	0,083	5,729	0,794	- 41,344
	C+R	1,438	1,005	2,045	0,153	4,211	0,587	- 30,200
	C+C	0,503	1,048	0,230	0,631	1,654	0,212	- 12,897
	R+C	1,470	1,030	2,037	0,154	4,349	0,578	- 32,741
	C+R+Q	1,045	1,037	1,015	0,314	2,843	0,373	- 21,695
	Q	1,349	1,068	1,594	0,207	3,853	0,475	- 31,266
I	Idade*	0,000	0,000	4,977	0,026	1,000	1,000	- 1,000
	Tipo de tratamento							
	O**			225,866	0,000	1,000		
	C	0,289	0,053	30,241	0,000	1,335	1,204	- 1,479
	R	0,043	0,070	0,376	0,540	1,044	0,910	- 1,198
	Q	0,433	0,144	9,089	0,003	1,541	1,163	- 2,042
	C+R	-0,213	0,057	13,869	0,000	0,808	0,723	- 0,904
	C+Q	0,303	0,107	7,991	0,005	1,354	1,097	- 1,670
	R+Q	0,421	0,089	22,363	0,000	1,523	1,279	- 1,813
	C+R+Q	0,186	0,077	5,928	0,015	1,205	1,037	- 1,400
	C +R+Q +H	0,691	0,503	1,888	0,169	1,995	0,745	- 5,341
II	Idade*	0,000	0,000	5,972	0,015	1,000	1,000	- 1,000
	Tipo de tratamento							
	O**			191,002	0,000	1,000		
	C	0,347	0,099	12,180	0,000	1,415	1,164	- 1,719
	R	0,089	0,068	1,691	0,193	1,093	0,956	- 1,249
	Q	0,470	0,093	25,500	0,000	1,600	1,333	- 1,920

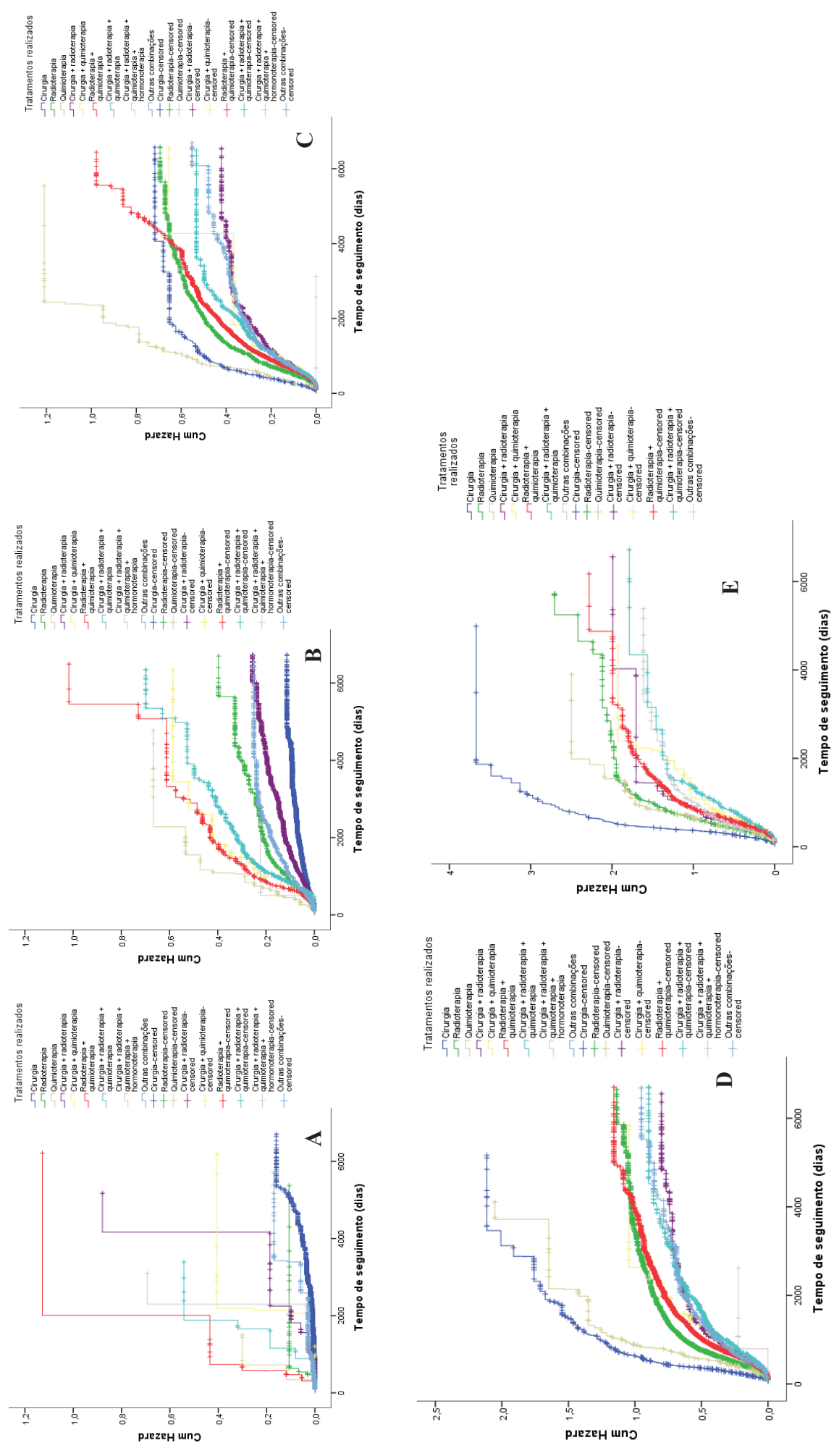
Estágio	Variável	$\beta$	SE	Wald	p	HR	95%CI para HR	
	C+R	-0,011	0,080	0,020	0,887	0,989	0,845	- 1,157
	C+Q	0,491	0,129	14,411	0,000	1,634	1,268	- 2,106
	R+Q	0,598	0,065	85,120	0,000	1,819	1,602	- 2,066
	C+R+Q	0,304	0,081	14,184	0,000	1,355	1,157	- 1,588
	C +R+Q +H	0,151	0,451	0,113	0,737	1,163	0,481	- 2,816
III	Idade*	0,000	0,000	5,081	0,024	1,000	1,000	- 1,000
	Tipo de tratamento							
	O**			104,657	0,000	1,000		
	C	0,670	0,118	32,146	0,000	1,954	1,550	- 2,463
	R	0,133	0,073	3,318	0,069	1,142	0,990	- 1,318
	Q	0,599	0,101	35,433	0,000	1,821	1,495	- 2,218
	C+R	-0,080	0,101	0,629	0,428	0,923	0,757	- 1,125
	C+Q	0,651	0,142	21,036	0,000	1,917	1,452	- 2,531
	R+Q	0,320	0,071	20,336	0,000	1,377	1,198	- 1,582
	C+R+Q	0,119	0,087	1,864	0,172	1,126	0,950	- 1,335
	C +R+Q +H	0,982	0,452	4,717	0,030	2,670	1,101	- 6,476
IV	Idade*	0,000	0,000	0,281	0,596	1,000	1,000	- 1,000
	Tipo de tratamento							
	O**			41,382	0,000	1,000		
	C	0,469	0,259	3,297	0,069	1,599	0,963	- 2,654
	R	0,097	0,174	0,312	0,577	1,102	0,784	- 1,550
	Q	0,808	0,186	18,798	0,000	2,243	1,557	- 3,232
	C+R	-0,463	0,285	2,637	0,104	0,629	0,360	- 1,101
	C+Q	0,299	0,239	1,557	0,212	1,348	0,843	- 2,155
	R+Q	0,231	0,161	2,056	0,152	1,259	0,919	- 1,726
	C+R+Q	0,059	0,186	0,102	0,750	1,061	0,737	- 1,529

**Legenda.** \* = Covariável tempo-dependente. \*\*= referência; C = cirurgia; R = radioterapia; Q= quimioterapia; H = hormonioterapia; O = outras combinações de tratamento; SE = erro padrão; HR = hazard ratio; IC= intervalo de confiança

FONTE: O AUTOR (2020)

A seguir são apresentados os gráficos das curvas *Hazards* dos distintos tratamentos utilizados nos diferentes estadios clínicos, onde é possível verificar que a cirurgia foi o tratamento protetor contra morte por câncer de colo de útero nos estadios iniciais da doença. Já nos estadios avançados, a cirurgia associada com a radioterapia ou quimioterapia foram os tratamentos protetores contra morte por câncer de colo de útero.

GRÁFICO 12 - CURVAS “HAZARDS” DOS TRATAMENTOS. NO ESTADO ZERO (A). I (B). II (C). III (D) E IV (E)- SÃO PAULO (BRASIL). 2000-2018.



Das covariáveis incluídas no modelo multivariado de regressão de Cox tempo-dependente (idade, estadio clínico, tempo entre admissão ao diagnóstico e tempo desde o diagnóstico até o tratamento), foi realizada a investigação de possíveis fatores prognósticos com efeitos competitivos na SED. Para identificação de um efeito competitivo, inicialmente é escolhida a variável mais importante que se acredita ser a responsável reguladora pela sobrevida global, essa covariável é designada de “viés tempo-concorrente”. Para o nosso caso, a viés tempo-concorrente escolhida foi a covariável o nível de escolaridade, pois acreditamos ser a que melhor impacta na SED. O segundo passo consiste em construir o modelo univariado de regressão de Cox tempo-dependente incluindo apenas o nível de escolaridade, e este o valor de HR deve apresentar diferença estatisticamente significativa. Para o presente estudo, a análise de regressão de Cox tempo-dependente incluindo apenas o nível de escolaridade foi de (HR=1; IC [(95% 1,0-1,0],  $p < 0,001$ ), portanto o HR foi significativo. O terceiro passo consiste em covariar a covariável “viés tempo-concorrente” com cada covariável do modelo multivariado de forma separada. Se após a inclusão da segunda covariável o efeito de HR de “viés tempo-concorrente” for modificado (não for significativo), então assume-se que que ambas covariáveis possuem um efeito competitivo na SED. Para o nosso estudo, o modelo incluindo nível de escolaridade e estadio clínico, os valores de HR de nível de escolaridade foi (HR=1; IC [(95%, 1,0-1,0],  $p=0,746$ ), ou seja, a inclusão do estágio clínico no modelo, suprimiu o efeito do nível de escolaridade que passou a ser não significativo ( $p= 0,746$ ) do que quando comparado com o modelo incluindo apenas o nível de escolaridade, ( $p < 0,001$ ). O quarto e último passo consiste em utilizar o método *post hoc* de Kaplan-Meier com objetivo de identificar qual dos fatores prognósticos melhor explica a sobrevida global, isso é feito comparando as curvas e o tempos de sobrevida do estadio clínico em cada nível de escolaridade (mulheres analfabetos e mulheres com ensino médio/superior). Em nosso estudo foi verificado que pacientes do estadio zero que são analfabetos tiveram menor tempo de sobrevida (15,57 anos) do que pacientes do estadio zero de ensino médio/superior (17,17 anos). Esses resultados mostram que apesar do estadio clínico ser um fator prognóstico estatisticamente associado à SED, o nível de escolaridade é o fator prognóstico que melhor explica a SED, uma vez que foi visto que independentemente do estadio a sobrevida sempre será menor. A seguir, é apresentado o modelo de regressão de Cox tempo-dependente para o nível de escolaridade apenas e o modelo incluindo de regressão de Cox tempo-dependente covariando o nível de escolaridade e estadio clínico (Quadros 9 e 10). No Gráfico 13 são apresentados dois gráficos de Kaplan segundo o estadio clínico em pacientes analfabetos e outro também segundo estadio clínico mas com pacientes com ensino médio ou superior (Log Rank  $p < 0,001$  Breslow  $p < 0,001$ , Tarone-Ware  $p < 0,001$ ).

QUADRO 9 - ANÁLISE UNIVARIADA DE REGRESSÃO DE COX TEMPO-DEPENDENTE PARA INVESTIGAÇÃO DE EFEITOS COMPETITIVOS DE SG DE CCU - SP. 2000-2018

Covariável	B	SE	Wald	df	p	HR	95.0% IC HR	
							-95%	+95%
Nível de escolaridade*	0.000	0.000	13.377	1	0.000	1.000	1.000	1.000

Legenda: \*=Covariável tempo-dmendente; \*\* = Referência ; HR= Hazard Ratio; IC= intervalo de confiança

FONTE: AUTOR (2020)

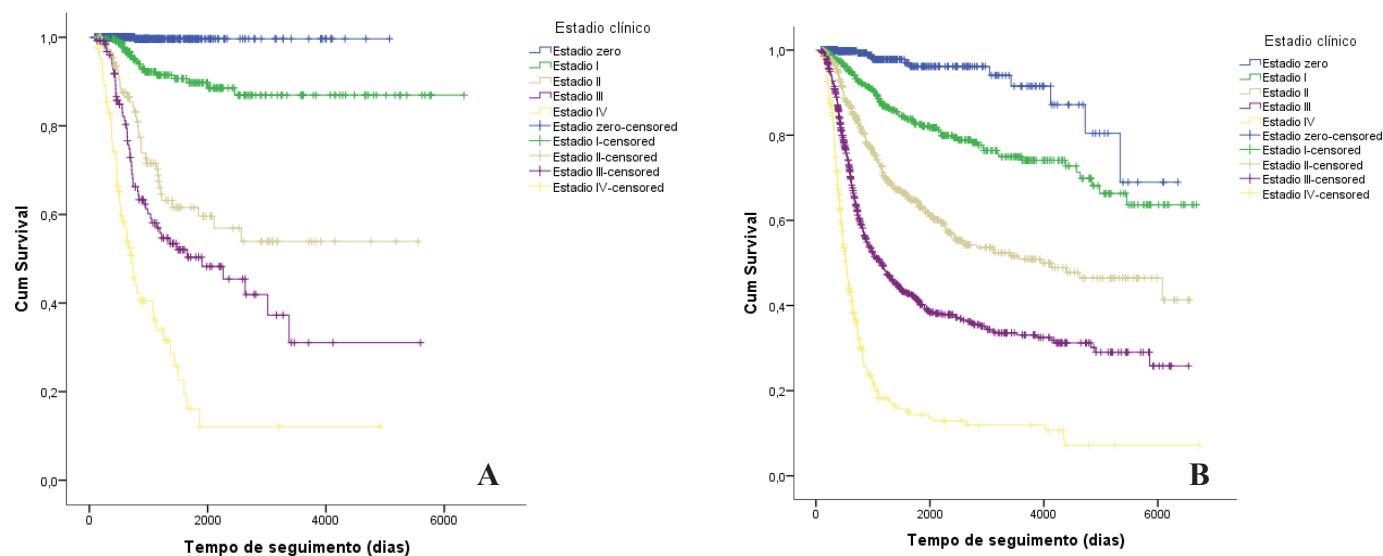
QUADRO 10 - ANÁLISE UNIVARIADA DE REGRESSÃO DE COX TEMPO-DEPENDENTE PARA INVESTIGAÇÃO DE EFEITOS COMPETITIVOS DE CÂNCER CERVICAL. SÃO PAULO. 2000-2018

Covariável	B	SE	Wald	df	p	HR	95.0% IC HR	
							-95%	+95%
Nível escolaridade*	0,000	0,000	0,105	1	0,746	1,000	1,000	1,000
Estadio clínico								
Estadio zero**	-	-	5867,411	4	0,000	-	-	-
Estadio I	2,207	0,105	439,643	1	0,000	9,093	7,397	11,176
Estadio II	3,275	0,102	1031,948	1	0,000	26,451	21,660	32,302
Estadio III	3,942	0,100	1547,517	1	0,000	51,511	42,326	62,689
Estadio IV	4,893	0,101	2331,748	1	0,000	133,368	109,345	162,669

Legenda. \* = Covariável tempo-dependente. \*\*= referência; SE = standard error; HR = hazard ratio; IC= intervalo de confiança.

FONTE: AUTOR (2020)

GRÁFICO 13 - CURVAS DE SOBREVIDA ESPECÍFICA DE DOENÇA SEGUNDO O ESTADIO CLÍNICO EM PACIENTES ANALFABETOS (A) E COM ENSINO MÉDIO/SUPERIOR (B).



FONTE: O AUTOR (2020)

Esse procedimento foi repetido para o restante das covariáveis e os resultados foram semelhantes. A sobrevida de pacientes com baixo nível de escolaridade foi menor mesmo quando a doença foi diagnosticada no estágio inicial, quando o tempo de espera para o diagnóstico e para o início de tratamento foi menor que 60 dias e quando o tumor era benigno. A seguir são apresentados os resultados das taxas de sobrevida dos fatores prognósticos protetores de morte por CCU segundo o nível de escolaridade onde pode-se observar que paciente analfabeto tem menor sobrevida do que pacientes com alto nível de escolaridade (Quadro 11).

**QUADRO 11 - FATORES PROGNÓSTICOS PROTETORES ASSOCIADOS À SOBREVIDA ESPECÍFICA DE DOENÇA DAS MULHERES COM CÂNCER CERVICAL DE ACORDO COM O NÍVEL DE EDUCAÇÃO. SÃO PAULO. 2000-2018**

<b>Fator prognóstico</b>	<b>Educação</b>	
	<b>Analfabeto</b>	<b>médio/superior</b>
Estadio zero	5.686,28 dias (15,57 anos)	6.267,91 dias (17,17 anos)
Intervalo entre admissão e diagnóstico <60 dias	3.898,08 dias (10,67 anos)	4.863,21 dias (13,32 anos)
Intervalo entre o diagnóstico e tratamento <60 dias	3.856,63 dias (10,56 anos)	5.357,80 dias (14,67 anos)
Faixa etária entre 14-19 anos	3.735,84 dias (10,23 anos)	4.855,33 dias (13,30 anos)
Neoplasia intraepitelial intracervical grau III	4.332,667 dias (11,8 anos)	5.031,949 dias (13,8 anos)

FONTE: O AUTOR (2020)

## 5. DISCUSSÃO

O tempo de seguimento neste estudo foi de 19 anos (2000 – 2018). De um total de  $n=36038$  pacientes com CCU, foram registrados 20,2% ( $n=7286$ ) mortes por este câncer, sendo a sobrevida média geral de 12,5 anos. Outros estudos que também avaliaram a sobrevida em pacientes com CCU obtiveram resultados semelhantes aos nossos, cujos valores de SG variaram de 102,5 meses (8,5 anos) a 161 meses (13,41 anos)(KHALKHALI; GHARAAGHAJI; VALIZADEH, 2019; SEAGLE et al., 2016).

Os principais fatores que associados ao prognóstico de sobrevida foram: características das pacientes, tempo de espera e o tipo de tratamento. Nível de escolaridade e a idade foram os fatores associados às pacientes. O nível de escolaridade parece ser o fator mais importante; quanto menor o seu nível, menor a sobrevida da paciente. Uma possível explicação para isso é que quanto maior o grau de escolaridade, maior tende a ser o acesso à informação e o conhecimento sobre a doença e sobre os fatores que contribuem para o autocuidado. Esse conhecimento contribui para um diagnóstico precoce, aumentando as chances de sobrevida.

Um estudo recente, mostrou que a associação entre a saúde e a desigualdade é bastante complexa: o baixo nível socioeconômico favorece o surgimento de problemas de saúde crônicos e as doenças não transmissíveis (como o câncer de colo de útero) reduzem o nível socioeconômico das famílias ao passo que, melhores resultados econômicos e educacionais para as famílias melhoram a saúde das famílias. Um total de 283 estudos com forte nível de evidência encontraram uma forte associação positiva entre baixo nível de escolaridade, baixa renda familiar ou baixa nível socioeconômico e doenças não transmissíveis (NIESSEN et al., 2018).

Isso pode ser explicado por que, pacientes com baixo nível de escolaridade vivem em regiões com menor acesso aos serviços de saúde, o que está diretamente relacionado à uma baixa qualidade de vida e maiores riscos para a saúde. Resultados semelhantes aos nossos foram relatados por outros estudos realizados em países com sistema de acesso de saúde abrangentes (Dinamarca, Lituânia, Escócia, Finlândia, Suécia e Inglaterra), onde o baixo nível de escolaridade também esteve associado com a redução da sobrevida (HAKULINEN, 2010; HOAN et al., 2005; HUSSAIN et al., 2008; IBFELT et al., 2012; PERRI et al., 2014).

A idade avançada também esteve associada com menor TMS, o que parece uma consequência do processo fisiológico natural, uma vez que com o envelhecimento diminui a capacidade do organismo de buscar o equilíbrio homeostático. Estes resultados concordam com os observados em estudos de coorte realizados em pacientes com CCU, com a mesma mediana de idade 44 anos (39–50) a do nosso estudo (HUANG et al., 2016a, 2016b).



O tempo de espera, demora para o diagnóstico desde a admissão e a demora para iniciar o tratamento após o diagnóstico foram estatisticamente associados à morte das pacientes. Isto pode ser explicado pois quanto maior estes tempos, maior é a evolução da doença, contribuindo para a redução da sobrevida. Esses resultados assemelham-se aos de um estudo realizado no Canadá, onde o tempo de espera pela radioterapia foi estatisticamente associado à diminuição do tempo de sobrevida das pacientes com CCU (HOAN et al., 2005). Resultados semelhantes também foram encontrados em um estudo de coorte realizado em Taiwan, com seguimento de 2005 a 2010. O atraso no tratamento em quatro meses aumentou significativamente os riscos de morte por câncer (PERRI et al., 2014). De maneira similar, estudos avaliando outros tipos de câncer também convergem para os mesmos resultados. Em um estudo conduzido no Canadá em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, encontrou-se uma potencial associação entre o tempo de espera ao tratamento com a sobrevida dos pacientes. Atraso de tempo de espera maior do que quarenta dias foi associado à redução de sobrevida. Pesquisadores sugerem que este tempo não deveria ultrapassar 20-30 dias (LLARD et al., 2002).

No nosso estudo, o sucesso do tratamento foi associado ao estadiamento da doença. Quanto menor foi o tempo para o diagnóstico, melhores foram as respostas terapêuticas e maior o tempo de sobrevida. Para o estadiamento inicial, a cirurgia foi o tratamento que contribuiu para um maior TMS. Nos estadiamento mais avançados, o TMS foi menor e requiriu a utilização de politerapia para aumentar os valores de TMS.

NIC III foi a forma morfológica protetora contra morte por CCU para toda coorte. Além disso, no estágio IV, a forma adenocarcinoma foi um potencial fator prognóstico para a morte das pacientes. Este resultado foi semelhante ao de estudos realizados em outros países com pacientes com CCU, que demonstraram que a forma adenocarcinoma foi estatisticamente associada à morte por essa doença (GRJIBOVSKI et al., 2018; HU et al., 2018; ZHOU et al., 2017a, 2017b). A semelhança desses resultados pode ser explicada pelo fato do carcinoma de células escamosas ser um tumor menos agressivo favorecendo um maior TMS do que adenocarcinoma, que é tumor mais agressivo. O fato de a NIC III não ser CCU propriamente dito e sim um conjunto de lesões precursoras explicar por essa constituir um fator prognóstico positivo de sobrevida de CCU.

No estágio zero, a cirurgia foi a que mais contribuiu para o aumento do TMS (17,34 anos). Esses resultados convergem com os guias de tratamentos de CCU das sociedades de oncologia clínica do Japão e do USA, em que para casos de lesões iniciais como adenocarcinoma *in situ* (AIS) e neoplasia intraepitelial cervical recomenda-se a histerectomia, que é um tipo de cirurgia que consiste na remoção do colo de útero preservando as estruturas próximas a ele. O outro tratamento cirúrgico utilizado é o chamado conização, indicado para pacientes com



adenocarcinoma *in situ*, que consiste na remoção de um tecido de útero na forma de cone (EBINA et al., 2019b; TO et al., 2016).

No estadio I, o modelo de regressão Cox tempo-dependente mostrou que os tratamentos que contribuíram para um melhor prognóstico de sobrevida foram: cirurgia, quimioterapia e as combinações de radioterapia + quimioterapia, cirurgia + radioterapia + quimioterapia e cirurgia + radioterapia + quimioterapia. Os resultados encontrados em nosso estudo sobre o uso da cirurgia se assemelham com as recomendações dos guias Europeu e Japonês para tratamento primário de CCU (EBINA et al., 2019b; GUIDELINES, 2017)

No estadio II, os tratamentos que foram estatisticamente significativos para o melhor prognóstico de sobrevivência foram cirurgia e as combinações radioterapia + quimioterapia, cirurgia + quimioterapia, cirurgia + radioterapia + quimioterapia. Estes resultados também estão de acordo com o que recomendam os guias terapêuticos internacionais, sendo a quimioterapia neoadjuvante combinada com cirurgia ou radioterapia as estratégias principais (EBINA et al., 2019b; GUIDELINES, 2017; TO et al., 2016). Em nosso estudo, no estadio II, os tratamentos que foram estatisticamente significativos para o prognóstico de sobrevivência foram: radioterapia + quimioterapia, cirurgia + quimioterapia, cirurgia + radioterapia + quimioterapia e a cirurgia exclusiva.

No estadio III, os tratamentos que foram estatisticamente significativos com melhores prognósticos de sobrevivência para o câncer de colo de útero foram a combinação da cirurgia + radioterapia + quimioterapia + hormonioterapia, cirurgia exclusiva, cirurgia + quimioterapia, quimioterapia exclusiva e a combinação radioterapia + quimioterapia. O guideline europeu recomenda, nesses casos, a cirurgia associada à radioterapia ou quimioterapia (GUIDELINES, 2017), enquanto o protocolo Japonês recomenda a associação quimioradioterapia (EBINA et al., 2019b; SAKATA et al., 2009).

Para o estadio IV, a quimioterapia foi o único tratamento que foi associado como factor prognóstico positivo no ganho de sobrevida global. Esses resultados se assemelham com o guia da sociedade americana de oncologia clínica, que sugere o uso da quimioterapia exclusiva sem associação com outros tratamentos (TO et al., 2016). Os guias europeu e japonês recomendam a associação entre a quimioterapia com a radioterapia para este estadio (EBINA et al., 2019b; GUIDELINES, 2017; SAKATA et al., 2009). Para pacientes que se encontram nesse estadiamento, as possibilidades de sobrevida são reduzidas e os tratamentos em geral são paliativos.

## 6. CONCLUSÃO

A sobrevida global das mulheres diagnosticadas com câncer de colo de útero no estado de São Paulo (Brasil) entre os anos de 2000-2018 foi de 12.5 anos. A escolaridade foi significativamente associada à duração da sobrevida, independentemente de outros fatores sociodemográficos e de saúde. A cirurgia foi a terapia associada a ganhos de sobrevida global das pacientes nos estágios iniciais (I II e III), seja isoladamente ou em combinação com outras terapias. Em estadio avançado (IV), a quimioterapia sozinha foi o tratamento mais promissor em termos de ganhos de sobrevida global. O acesso aos cuidados primários de saúde, incluindo a disseminação de informações sobre estratégias de prevenção de câncer e o diagnóstico e tratamento precoces podem melhorar as taxas de sobrevivência entre essas mulheres.

## **CAPÍTULO II:**

**SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA E FATORES PROGNÓSTICOS  
ASSOCIADOS À RECIDIVA LOCAL, REGIONAL E METASTÁSICA  
EM PACIENTES COM CÂNCER DE COLO DE ÚTERO DO ESTADO  
DE SÃO PAULO, 200-2019**

## 1. INTRODUÇÃO

Sobrevida livre de doença (SLD) é o tempo desde a inclusão dos pacientes no estudo até a recidiva da doença ou morte (BORGES et al., 2011). A SLD é um desfecho clínico usualmente utilizado para avaliar pacientes submetidos a um determinado tratamento e que não apresentem a doença detectável, ou seja, pacientes que atingiram cura ou remissão. Essa medida é também utilizada para avaliar pacientes com alta probabilidade de resposta completa após a intervenção (p. ex.: quimioterapia), sendo importante em enfermidades com evolução longa. Além disso, SLD é importante em tratamentos com objetivos curativos, pois um longo tempo livre de doença pode ser considerado como critério de cura (BRASIL, 2015).

A SLD não é afetada pelos diferentes tratamentos realizados pelo paciente após a recorrência do tumor. Seu cálculo exige menor tamanho amostral e um tempo de seguimento curto quando comparado com outros desfechos de sobrevida, como SG (BRASIL, 2015; DINIZ, 2014). Apesar da SG ser o desfecho clínico mais recomendado para avaliação do efeito de tratamentos adjuvantes em câncer, a SLD pode ser um desfecho clínico primário para justificar a aprovação regulatória de um medicamento em ensaios clínicos randomizados. Porém, a definição do desfecho também deve levar em consideração o tipo do tumor, curso da doença e questões éticas do estudo (BRASIL, 2015).

O uso das diferentes estratégias de tratamento tais como a radioterapia, quimioterapia e cirurgia (ou associações entre estas) após um estadiamento prévio da doença constitui o padrão ouro do sucesso da terapêutica oncológica. Pacientes com CCU no estadio inicial geralmente tem melhor prognóstico e as chances de cura são grandes (FLORES-LUNA; SALAZAR-MARTINEZ; RIOS, 2001; SCHAD et al., 2019). Porém, em alguns casos, após a doença ter sido tratada, o tumor pode retornar, o que clinicamente é chamado de recidiva ou recorrência. No câncer, a recorrência constitui um grande problema tanto para o paciente quanto para a equipe clínica, sendo que diversos fatores estão envolvidos para a sua ocorrência (HANPRASERTPONG et al., 2016).

Na literatura científica, existem estudos brasileiros que investigaram a SLD na recidiva de câncer. Queiroz e col. (2019) realizaram um estudo de coorte retrospectivo envolvendo 127 pacientes com CCU localmente avançado (estadio II-IVA) em um único centro. Camargo no estado de São Paulo (Brasil). O estudo foi realizado com nove anos de seguimento (2005-2014). O método de Kaplan-Meier foi utilizado para estimativa da sobrevida livre de recidiva e as curvas de sobrevida foram comparadas utilizando o teste Log-Rank. A investigação dos fatores prognósticos foi realizada utilizando o modelo de riscos proporcionais de Cox. O tempo de sobrevida livre de recorrência loco-regional foi de 48,7 meses (4,05 anos). Os fatores

prognósticos estatisticamente associados à redução da sobrevida livre de recidiva loco-regional foram: tamanho do tumor menor que 6 cm, morfologia adenocarcinoma e nódulos linfáticos positivos. Cabe ressaltar que a investigação dos fatores prognósticos foi realizada usando o método de riscos proporcionais de Cox, mesmo se tratando de um estudo de sobrevida envolvendo eventos recorrentes (recidiva loco-regional) (QUEIROZ et al., 2019).

Um outro estudo realizado por Anschau e col. (2009) investigou a SLD em uma coorte prospectiva de 90 pacientes ambulatoriais dos serviços de oncologia clínica do hospital de São Lucas da PUC-RS, Rio Grande do Sul (Brasil) entre julho de 2000 até setembro de 2001 (10 meses de seguimento). A presença de lesão invasiva, presença do gene p16<sup>INK4a</sup> e estadios avançados III (FIGO) foram os fatores prognósticos associados ao risco de recidiva (ANSCHAU et al., 2009). De maneira similar, Silva e col. (2009), em um estudo de coorte histórica em pacientes com neoplasia intraepitelial cervical no centro de patologia cervical do estado de Rio de Janeiro (Brasil) (1998-2000) demonstraram que idade avançada (>50 anos), consumo de tabaco há mais de 10 anos e envolvimento glandular foram fatores prognósticos associados à falha no tratamento. Os autores também realizaram análises utilizando método de Kaplan-Meier, teste Log-Rank e método de riscos proporcionais de Cox (DA SILVA; KOIFMAN; MATTOS, 2009).

Entretanto, apesar de existirem estudos que investigam os fatores prognósticos associados à recidiva do CCU, a maioria realiza avaliações em pequenos centros ou hospitais isolados a partir de prontuários médicos, com pequeno tamanho amostral (HANPRASERTPONG et al., 2016; LEE et al., 2017; QIU et al., 2012; VAN LEEUWEN et al., 2017; WANG et al., 1999; ZHOU et al., 2017c; ZHU et al., 2017). Além disso, esses estudos se limitam à investigação de fatores prognósticos de apenas um tipo de recidiva (local, regional ou distal) ou ainda avaliam a recidiva de maneira global (sem especificação da sua natureza).

Com base nisso, o presente estudo objetivou realizar uma análise comparativa dos fatores prognósticos associados à recidiva local, regional e distal (metastática) em pacientes com CCU em estadios iniciais (zero, I e II) de hospitais do município de São Paulo (Brasil) com um tempo de seguimento de 20 anos (1 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2019).

## 2.1. OBJETIVO GERAL

Analisar a sobrevida livre de doença e investigar fatores prognósticos associados à recidiva local, regional e distal (metastásica) em pacientes com câncer de colo de útero do estado de São Paulo, Brasil

## 2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as características sociodemográficas e de cuidados em saúde das pacientes com CCU do estado de São Paulo, Brasil em um período de 19 anos (2000-2019)
- Estimar a sobrevida livre de doença para recidiva local, regional e distal em pacientes com CCU do estado de São Paulo, Brasil (2000-2019)
- Investigar possíveis fatores prognósticos associados à recidiva local, regional e distal por CCU em pacientes do estado de São Paulo, Brasil

### 3. MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1. TIPO DE ESTUDO

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo em pacientes com CCU do estado de São Paulo, o estado mais populoso do país (cerca de 22% do total população nacional).

#### 3.2. COLETA DOS DADOS

Os dados foram obtidos a partir da base de dados da fundação Oncocentro de São Paulo, uma instituição vinculada à Universidade de São Paulo (USP). O banco de dados é composto por 886.570 pacientes com diferentes tipos de cânceres. Foram incluídos: mulheres com CCU com estádios clínicos iniciais (estadio zero, I e II) que começaram o tratamento no período compreendido entre 1/1/2000 até 31/12/2019.

Foram excluídos pacientes com outros tipos de cânceres, pacientes que não estavam em tratamento, idade menor que 20 anos, pacientes sem registro de estadio clínico, período de *follow-up* menor que 3 meses, pacientes em estádios avançados (III e IV), pacientes tratados por cirurgia + radioterapia + quimioterapia + hormonioterapia, pacientes diagnosticados a partir de 1 de janeiro de 2019.

Foram coletados os seguintes dados: características sociodemográficas das pacientes (nível de educação e faixa etária); morfologia do tumor segundo classificação internacional de doenças (3ª revisão, CID-3) categorizadas em carcinoma de células escamosas *in situ*, carcinoma de células escamosas invasivo, adenocarcinoma, neoplasia intraepitelial escamosa grau III, e outras formas morfológicas raras; estadio clínico segundo a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetria (FIGO) categorizada em zero, I e II; tratamentos realizados, desfecho clínico (ocorrência de recidiva ou não [incluindo recidiva local, recidiva regional e recidiva distal ou metastática]) e as perdas de seguimento.

### 3.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

O programa SPSS versão 20 foi utilizado para realização das análises estatísticas dos dados. Nível de significância estatística 0,05 foi considerado. Para as variáveis categóricas, os dados foram descritos usando frequências relativas e absolutas. Para as variáveis contínuas que não seguiam a distribuição normal pelo teste de Kolmogorov-Smirnov com a correção de Lilliefors, os dados foram apresentados usando a mediana e intervalo interquartil e aquelas que seguiam a distribuição normal foram apresentados na forma de média e desvio padrão.

Na análise de sobrevida, o evento de interesse utilizado foi a duração da terapêutica oncológica até a recidiva (local, regional ou distal) ou morte pela doença. O tempo de sobrevida livre de doença (SLD) foi estimado pela diferença entre a data do primeiro tratamento e a data da última informação. Foram consideradas como casos censurados:

- Censura intervalar: perda de seguimento ou abandono do tratamento de câncer de colo de útero durante o seguimento.
- Censura à direita: pacientes que não tiveram recidiva (local, regional ou distal) até o final do estudo, pacientes que tiveram recidiva por câncer de colo de útero após o final do estudo ou pacientes que sobreviveram até o final do estudo.

A variável dependente utilizada foi o tempo desde o início do tratamento até a ocorrência da recidiva por CCU. As covariáveis utilizadas foram: nível de escolaridade, faixa etária, morfologia do tumor (ICD), estadió clínico (FIGO), tratamentos utilizados.

Para estimar as curvas de SLD foi utilizado o método produto limite de Kaplan-Meier, que se baseia na probabilidade de sobrevida acumulada durante todo período de seguimento (KAPLAN; MEIER, 1958). Os testes Log Rank, Breslow e Tarone-Ware foram utilizados para comparação estatística entre as curvas de sobrevida do gráfico de Kaplan-Meier. O teste Log Rank é sensível a eventos no início e ao meio de seguimento. Já o teste Breslow tem maior sensibilidade em eventos no início do *follow-up* e Tarone-Ware no final do *follow-up*. (WAKOUNIG; HEINZE; SCHEMPER, 2011).

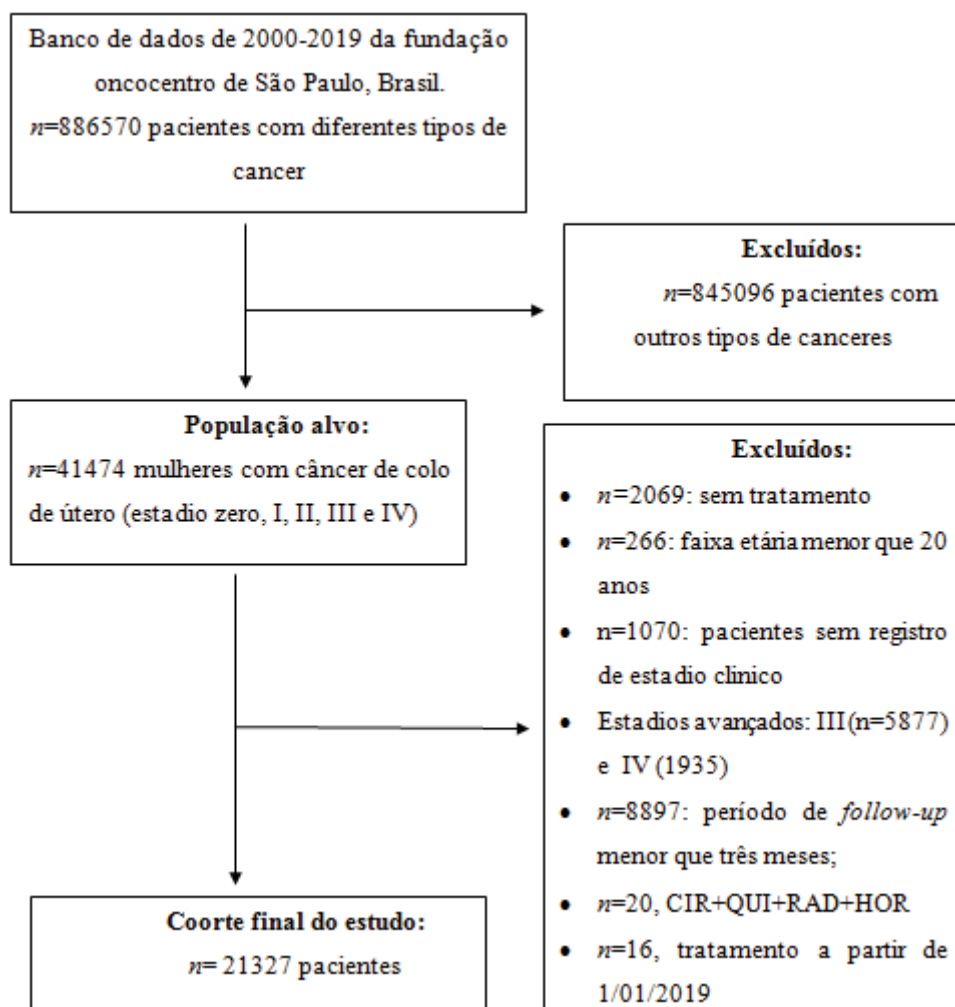
O modelo de Regressão de Cox tempo-dependente (multivariado e univariado) e Hazard Ratio (HR) com os seus intervalos de confiança (IC) de 95% foram utilizados para investigar os fatores prognósticos associados à recidiva local, regional e distal por câncer de colo de útero. O modelo de regressão de Cox tempo-dependente foi utilizado pelo fato de se tratar de evento recorrente (recidiva local, regional e distal de câncer de colo de útero) (COX, 2018a; ESDAILE et al., 1994). Em paralelo, foram construídas as curvas das funções *hazard*, para correlacionar o comportamento dos fatores prognósticos na SLD.



#### 4. RESULTADOS

Inicialmente, o banco de dados foi composto por 886570 pacientes. Destes, foram excluídos pacientes com outros tipos de cânceres ( $n=845096$ ), restando apenas pacientes com CCU ( $n=41474$ ). Destes, foram excluídos pacientes sem tratamento ( $n=2069$ ), idade menor que 20 anos ( $n=266$ ), pacientes sem registro de estadió clínico ( $n=1070$ ), *follow-up* menor que 3 meses ( $n=8897$ ), estadios clínicos III ( $n=5877$ ) e IV (1935), pacientes tratados por cirurgia + radioterapia + quimioterapia + hormonioterapia ( $n=20$ ), pacientes diagnosticados a partir de 1 de janeiro de 2019 ( $n=16$ ). A coorte final foi constituída por 21327 mulheres com cancer de colo de útero (Figura 9).

FIGURA 11 - FLUXOGRAMA DE OBTENÇÃO DA COORTE DO ESTUDO DE SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE DOENÇA. SÃO PAULO. 2000-2019



Legenda: CIR = cirurgia; RAD = radioterapia; QUI = quimioterapia e HOR = hormonioterapia

FONTE: O AUTOR (2020)

#### 4.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E DE CUIDADOS DE SAÚDE DAS MULHERES COM CCU

Para as 21327 mulheres com CCU, a mediana da idade foi de 42 anos (IQR 33-55 anos). O tempo mínimo e máximo de seguimento das pacientes foi de 90 dias (3 meses) e 7085 dias (19,41 anos), respectivamente. Aproximadamente um terço das pacientes tinham ensino fundamental incompleto/iletrados e apenas 18,4% tinham o ensino médio/superior (Quadro 12).

QUADRO 12 - CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E DE CUIDADOS DE SAÚDE DAS MULHERES COM CCU. SÃO PAULO. 2000-2019

Características	n	%
Faixa etária		
20-29 anos	3170	14.9
30-39 anos	5997	28.1
40-49 anos	4950	23.2
50-59 anos	3415	16.0
60-69 anos	2336	11.0
>70 anos	1459	6.8
Nível de escolaridade		
Ensino fundamental incpleto/analfabeto	7525	35.3
Ensino fundamental completo	3374	15.8
Ensino médio/superior	3931	18.4
Não informado	6497	30.5
Estadio clínico		
0	10672	50.0
I	5916	27.7
II	4739	22.2
Morfologia do tumor		
Carcinoma <i>in situ</i> de células escamosas	4497	21.1
Carcinoma invasivo de células escamosas	7033	33.0
Adenocarcinoma	1436	6.7
Neoplasia intraepitelial escamosa grau III (NIC III)	3903	18.3
Outras formas raras	4458	20.9
Tipos de tratamentos		
Cirurgia	13077	61.3
Radioterapia	1562	7.3
Cirurgia + radioterapia	1885	8.8
Radioterapia + quimioterapia	2299	10.8
Cirurgia + radioterapia + quimioterapia	958	4.5
Outros	1546	7.2
Recidiva local		
Sem recidiva local	20248	94.9
Com recidiva local	1079	5.1
Recidiva regional		
Sem recidiva regional	20926	98.1
Com recidiva regional	401	1.9
Recidiva distal		
Sem recidiva distal	21100	98.9
Com recidiva distal	227	1.1

FONTE: AUTOR (2020)

No que diz respeito ao grupo do estadió clínico segundo a classificação da FIGO, metade das pacientes eram do estadió zero (50%, n=10672), outras do estadió I (27,7%, n=5916) e estadió II (22,22%, n=4739).

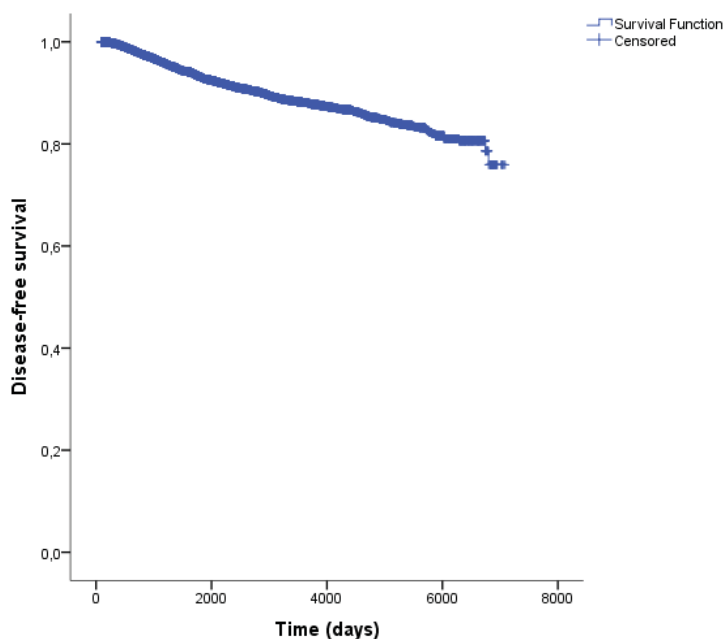
Quanto a morfologia do tumor (classificação CID) cerca de um terço 33% (n=7033) tinha carcinoma cervical de células escamosas invasivas; 21,1% (n=4497) tinha carcinoma cervical de células escamosas *in situ*; 18,3% (n=3903) tinham neoplasia intraepitelial grau III; 6,7% (n=1436) tinham adenocarcinoma e 20,9% (n=4458) outras formas raras.

A cirurgia foi o principal tratamento (61,3%, n=13077); em seguida foram as combinações radioterapia + quimioterapia (10,8%, n=2299), cirurgia + radioterapia (8,8%, n=1885), radioterapia (7,3%, n=1562), outras combinações de tratamento (7,2%, n=1546) e cirurgia + radioterapia + quimioterapia (4,5%, n=958).

#### 4.2. SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA

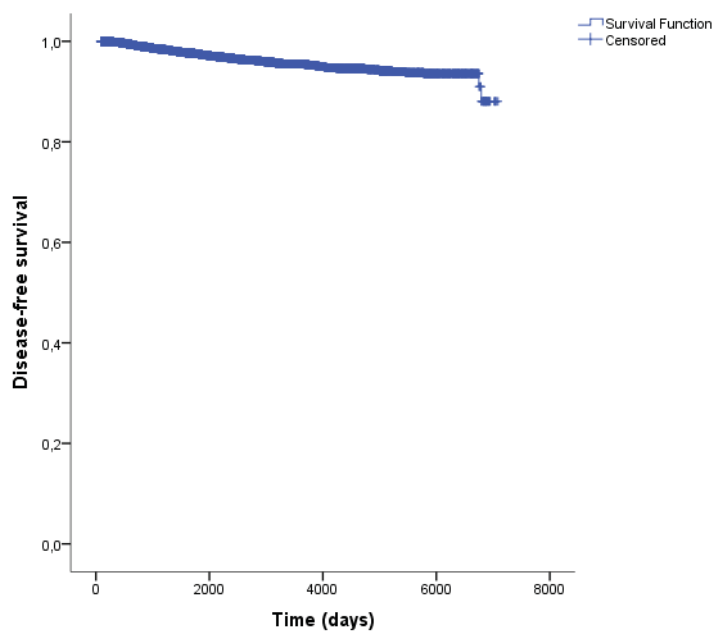
Para o cálculo da estimativa da taxa de SLD para recidiva local, regional e distal foi utilizado o método de Kaplan-Meier. Pacientes com recidiva local tiveram menor tempo de sobrevida livre de doença (17,2 anos) do que pacientes com recidiva regional (17,56 anos) e recidiva distal/metastásica (18,92 anos), segundo a Quadro 10. A seguir são apresentados os gráficos da SLD para recidiva local (Gráfico 14), regional (Gráfico 15) e distal (Gráfico 16).

GRÁFICO 14 - CURVA DE SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA (RECIDIVA LOCAL)



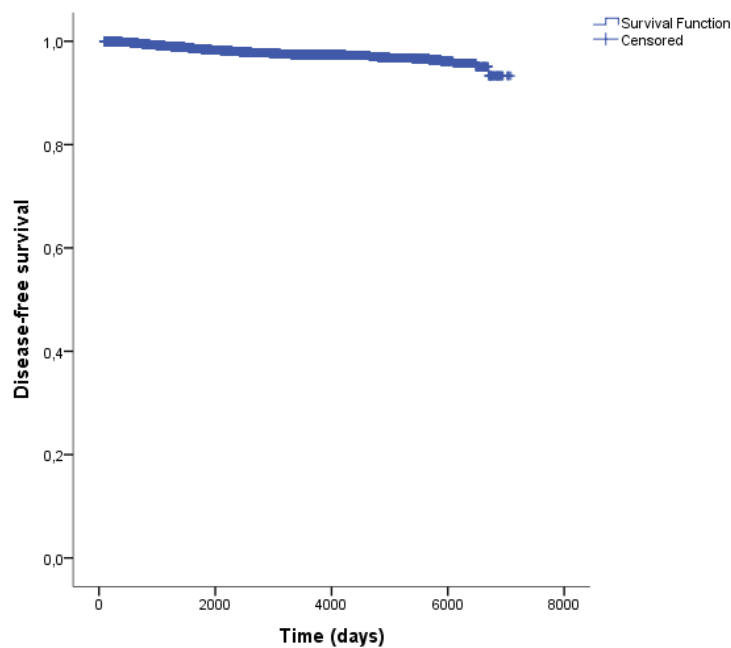
FONTE: O AUTOR (2020)

GRÁFICO 15 - CURVA DE SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA (RECIDIVA REGIONAL)



FONTE: O AUTOR (2020)

GRÁFICO 16 - CURVA DE SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA (RECIDIVA DISTAL)



FONTE: O AUTOR (2020)

#### 4.3. SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA SEGUNDO AS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

Na recidiva local, pacientes com ensino fundamental incompleto/analfabetos tiveram menor tempo de SLD (17,11 anos) do que pacientes com ensino médio ou superior (17,53 anos). Essas diferenças foram significativas em todo período de seguimento (Log Rank,  $p=0,002$ ; Breslow,  $p=0,011$  e Tarone,  $p=0,006$ ). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas de sobrevida segundo a faixa etária (Log Rank,  $p=0,262$ ; Breslow,  $p=0,257$  e Tarone-Ware,  $p=0,207$ ).

Na recidiva regional, na faixa etária, mostrou existir diferenças estatisticamente significativas na sobrevida em todo período de seguimento (Log Rank,  $p<0,001$ ; Breslow,  $p=0,003$  e Tarone-Ware,  $p=0,008$ ). Pacientes de faixa etária mais velha ( $>70$  anos) tiveram menor SLD (16,72 anos) do que pacientes de faixa etária mais jovem de 20-29 anos (SLD=18,69 anos). Não foram encontradas diferenças significativas de sobrevida segundo o nível de escolaridade (Log Rank,  $p=0,329$ ; Breslow,  $p=0,560$  e Tarone-Ware,  $p=0,444$ ).

Na recidiva distal (metastásica), pacientes com idade maior que 70 anos tiveram menor SLD (16,82 anos) do que pacientes de faixa etária de 20-29 anos (SLD=18,86 anos). Diferenças estatisticamente significativas em todo período de seguimento (Log Rank,  $p<0,001$ ; Breslow,  $p<0,001$  e Tarone-Ware,  $p<0,001$ ). Pacientes com ensino fundamental completo tiveram menor SLD (18,76 anos) do que pacientes com ensino médio ou superior (19 anos). Essas diferenças de sobrevida foram estatisticamente significativas em todo período de seguimento (Log Rank,  $p=0,014$ ; Breslow,  $p=0,005$  e Tarone-Ware,  $p=0,006$ ).

#### 4.4. SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA SEGUNDO A MORFOLOGIA DO TUMOR

Na recidiva local, tumores malignos tiveram maior tempo de SLD do que tumores benígnos. Pacientes com adenocarcinoma tiveram maior SLD (17,97 anos) comparado com carcinoma de células escamosas invasivas (SLD=17,24 anos) e carcinoma de células escamosas *in situ* (SLD=16,57 anos). A NIC III teve menor SLD, de 14,29 anos. Essas diferenças foram estatisticamente significativas em todo período de seguimento (Log Rank,  $p<0,001$ ; Breslow,  $p=0,003$  e Tarone-Ware,  $p=0,019$ ).

Na recidiva regional, pacientes com adenocarcinoma tiveram maior SLD (18,50 anos) do que pacientes com carcinoma de células escamosas invasivas (18,07 anos). Essas diferenças de

sobrevida também foram significativas em todo período de seguimento (Log Rank,  $p<0,001$ ; Breslow,  $p<0,001$  e Tarone-Ware,  $p<0,001$ ).

Na recidiva distal, diferenças significativas de sobrevida segundo o tipo do tumor também foram encontradas em todo período de seguimento (Log Rank,  $p<0,001$ ; Breslow,  $p<0,001$  e Tarone-Ware,  $p<0,001$ ). Pacientes com lesão precursora (NIC III) tiveram menor SLD (18,43 anos) do que pacientes com tumores malignos como adenocarcinoma (SLD=19,00 anos) (Quadro 10).

#### 4.5. SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA SEGUNDO O ESTADIO CLÍNICO

Na recidiva local, pacientes do estadio I tiveram maior SLD (18,94 anos) do que pacientes do estadio II (16,5 anos). Essas diferenças foram estatisticamente significativas em todo período de seguimento (Log Rank,  $p<0,001$ ; Breslow,  $p<0,001$  e Tarone-Ware,  $p<0,001$ ).

Na recidiva regional, pacientes de estadio II também tiveram menor SLD (17,60 anos) do que pacientes de estadio I (18,60 anos) e zero (18,94 anos). Essas diferenças também foram significativas em todo período de seguimento (Log Rank,  $p<0,001$ ; Breslow,  $p<0,001$  e Tarone-Ware,  $p<0,001$ ).

Na recidiva distal pacientes de estadio II tiveram menor TSLD (18,3 anos) do que paciente de estadio I (SLD=19 anos). Diferenças de sobrevida também foram significativas em todo período de seguimento (Log Rank,  $p<0,001$ ; Breslow,  $p<0,001$  e Tarone-Ware,  $p<0,001$ ). Ver Quadro 13.

QUADRO 13 - SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA SEGUNDO AS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E DE ASSISTÊNCIA A SAÚDE D  
RECÍDIVA LOCAL. REGIONAL E DISTAL DAS MULHERES COM CCU. SÃO PAULO. 2000-2019

Tipo de recidiva	Característica	Tempo de sobrevida em dias	SE	95% CI (dias)		p*	p**	p***
Local	Sobrevida livre de doença	6281,483 (17,2 anos)	27,747	6227,098 (17,06 anos)	6335,869 (17,36 anos)			
	Faixa etária					0,262	0,257	0,207
	20-29 anos	6204,794 (17 anos)	88,150	6032,020 (16,52 anos)	6377,569 (17,47 anos)			
	30-39 anos	6099,068 (16,7 anos)	52,647	5995,879 (16,42 anos)	6202,256 (17,00 anos)			
	40-49 anos	6229,251 (17,06 anos)	54,912	6121,624 (16,77 anos)	6336,877 (17,36 anos)			
	50-59 anos	6288,176 (17,22 anos)	54,928	6180,517 (16,93 anos)	6395,834 (17,52 anos)			
	60-69 anos	6297,068 (17,25 anos)	82,777	6134,824 (16,8 anos)	6459,312 (17,70 anos)			
	> 70 anos	5741,141 (15,72 anos)	85,032	5574,478 (15,27 anos)	5907,804 (16,18 anos)			
	Nível acadêmico					0,002	0,011	0,006
	Fundamental incompleto/anal fãbeto	6246,944 (17,11 anos)	39,698	6169,136 (16,90 anos)	6324,752 (17,32 anos)			
Local	Fundamental completo	6377,614 (17,47 anos)	61,981	6256,132 (17,14 anos)	6499,097 (17,80 anos)			
	Médio/superior	6398,244 (17,53 anos)	66,376	6268,147 (17,17 anos)	6528,341 (17,88 anos)			
	Não informado	6037,466 (16,54 anos)	61,016	5917,874 (16,21 anos)	6157,058 (16,86 anos)			
	Morfologia do tumor					0,000	0,003	0,019
	Carcinoma de células escamosas n <i>situ</i>	6049,375 (16,57 anos)	79,410	5893,731 (16,14 anos)	6205,019 (17,00 anos)			
	Carcinoma de células escamosas invasivo	6294,658 (17,24 anos)	38,667	6218,870 (17,04 anos)	6370,446 (17,45 anos)			
	Adenocarcinoma	6561,929 (17,97 anos)	62,097	6440,219 (17,64 anos)	6683,639 (18,31 anos)			
	Neoplasia intraepitelial escamosa grau III	5215,755 (14,29 anos)	152,383	4917,083 (13,47 anos)	5514,426 (15,10 anos)			
	Outras formas raras	6216,049 (17,03 anos)	55,964	6106,361 (16,73 anos)	6325,738 (17,33 anos)			
	Estadio clínico					0,000	0,000	0,000
Sobrevida livre de doença	Estadio 0	5816,331 (15,93 anos)	60,744	5697,272 (15,60 anos)	5935,390 (16,26 anos)			
	Estadio I	6589,941 (18,05 anos)	34,409	6522,500 (17,87 anos)	6657,382 (18,24 anos)			
	Estadio II	6,055,704 (16,60 anos)	56,852	5,944,275 (16,28 anos)	6,167,134 (16,89 anos)			
		6,776,665 (18,56 anos)	20,131	6,737,208 (18,45 anos)	6,816,121 (18,67 anos)			

Tipo de recidiva	Caraterística	Tempo de sobrevida em dias	SE	95% CI (dias)		p*	p**	p***
Regional	Faixa etária							
	20-29 anos	6.823,532 (18,69 anos)	31,095	6.762,586 (18,52 anos)	6.884,479 (18,86 anos)	0,000	0,030	0,008
	30-39 anos	6.692,691 (18,33 anos)	29,576	6.634,722 (18,17 anos)	6.750,660 (18,49 anos)			
	40-49 anos	6.715,199 (18,39 anos)	41,458	6.633,940 (18,17 anos)	6.796,457 (18,62 anos)			
	50-59 anos	6.670,394 (18,27 anos)	45,297	6.581,612 (18,03 anos)	6.759,177 (18,51 anos)			
	60-69 anos	6.744,877 (18,48 anos)	47,326	6.652,118 (18,22 anos)	6.837,637 (18,73 anos)			
	> 70 anos	6.103,952 (16,72 anos)	58,637	5.989,023 (16,40 anos)	6.218,880 (17,03 anos)			
	Nível acadêmico					0,329	0,560	0,444
	Fundamental incompleto/analfabeto	6.751,409 (18,49 anos)	26,863	6.698,759 (18,35 anos)	6.804,060 (18,64 anos)			
	Fundamental completo	6.732,142 (18,44 anos)	78,963	6.577,374 (18,02 anos)	6.886,910 (18,86 anos)			
	Médio/superior	6.807,677 (18,65 anos)	38,440	6.732,336 (18,44 anos)	6.883,019 (18,85 anos)			
	Não informado	6.626,044 (18,15 anos)	33,211	6.560,950 (17,95 anos)	6.691,138 (18,33 anos)			
	Morfologia do tumor					0,000	0,000	0,000
	Carcinoma de células escamosas <i>n situ</i>	6.864,443 (18,80 anos)	11,285	6.842,324 (18,74 anos)	6.886,562 (18,86 anos)			
	Carcinoma de células escamosas invasivo	6.598,588 (18,07 anos)	32,563	6.534,764 (17,90 anos)	6.662,413 (18,25 anos)			
	Adenocarcinoma	6.752,825 (18,50 anos)	51,127	6.652,615 (18,22 anos)	6.853,034 (18,77 anos)			
	Neoplasia intraepitelial escamosa grau III	6.706,769 (18,37 anos)	18,916	6.669,693 (18,27 anos)	6.743,844 (18,47 anos)			
	Outras formas raras	6.774,022 (18,55 anos)	31,487	6.712,306 (18,38 anos)	6.835,737 (18,72 anos)			
	Estadio clínico					0,000	0,000	0,000
	Estadio 0	6.915,596 (18,94 anos)	9,718	6.896,549 (18,89 anos)	6.934,644 (18,99 anos)			
	Estadio I	6.792,502 (18,60 anos)	28,179	6.737,271 (18,45 anos)	6.847,733 (18,76 anos)			
	Estadio II	6.421,747 (17,60 anos)	48,043	6.327,582 (17,33 anos)	6.515,911 (17,85 anos)			
	Sobrevida livre de doença	6.905,947 (18,92 anos)	15,292	6.875,975 (18,83 anos)	6.935,919 (19,00 anos)			
	Faixa etária					0,000	0,000	0,000
	20-29 anos	6.884,349 (18,86 anos)	16,486	6.852,035 (18,77 anos)	6.916,662 (18,95 anos)			
	30-39 anos	6.786,799 (18,59 anos)	25,602	6.736,619 (18,45 anos)	6.836,979 (18,73 anos)			

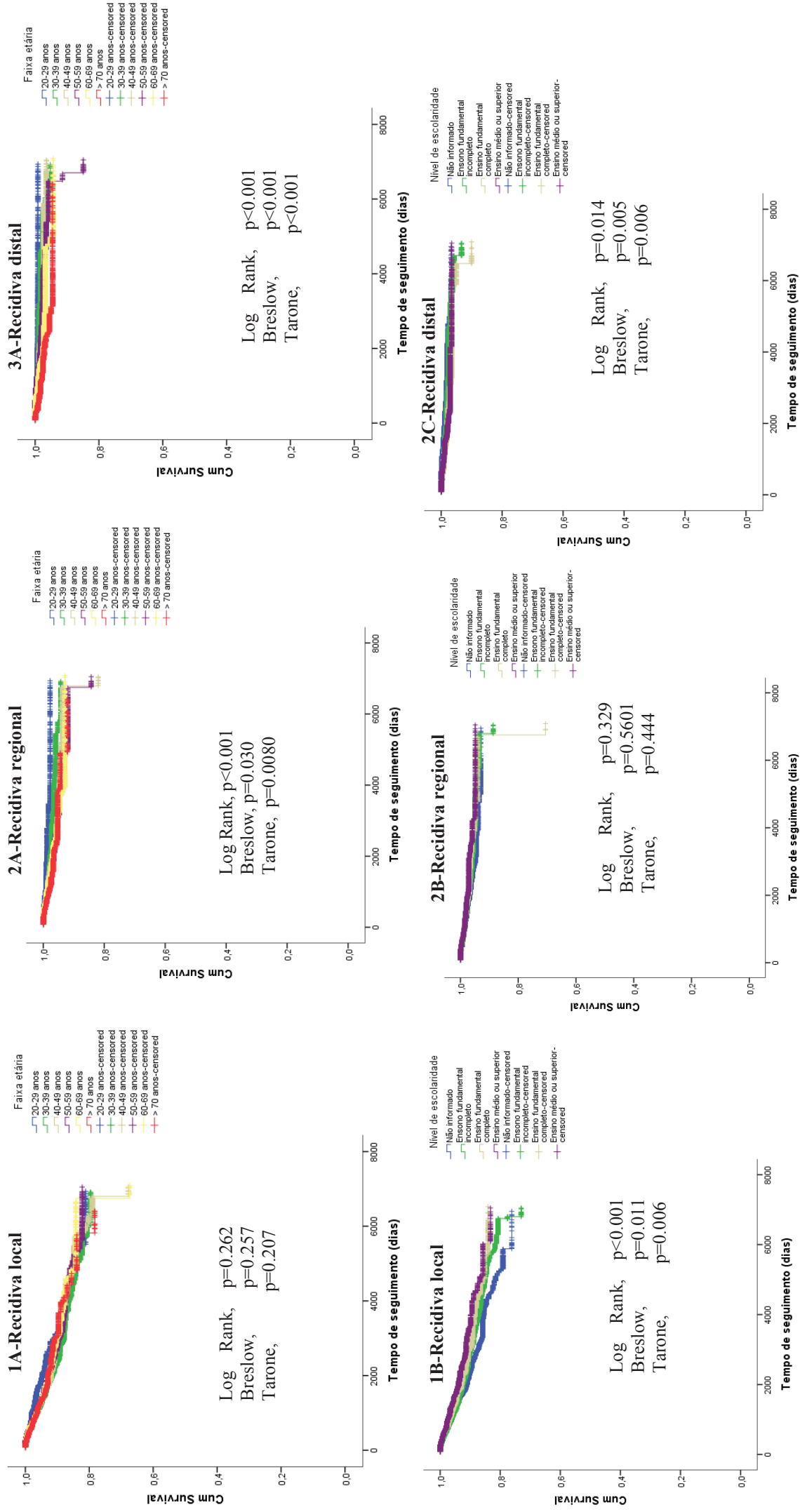


Tipo de recidiva	Caraterística	Tempo de sobrevida em dias	SE	95% CI (dias)		p*	p**	p***
Distal	40-49 anos	6.894,471 (18,88 anos)	22,553	6.850,268 (18,76 anos)	6.938,675 (19,01 anos)			
	50-59 anos	6.829,582 (18,71 anos)	42,987	6.745,328 (18,48 anos)	6.913,835 (18,94 anos)			
	60-69 anos	6.850,279 (18,76 anos)	43,496	6.765,026 (18,54 anos)	6.935,532 (19,00 anos)			
	> 70 anos	6.141,321 (16,82 anos)	47,141	6.048,925 (16,57 anos)	6.233,717 (17,07 anos)			
	Nível acadêmico					0,014	0,005	0,006
	Fundamental incompleto/anal-fãbeto	6.876,609 (18,84 anos)	20,473	6.836,482 (18,73 anos)	6.916,735 (18,95 anos)			
	Fundamental completo	6.850,121 (18,76 anos)	45,456	6.761,027 (18,52 anos)	6.939,216 (19,01 anos)			
	Médio/superior	6.869,294 (19,00 anos)	29,869	6.810,752 (18,66 anos)	6.927,836 (18,98 anos)			
	Não informado	6.820,148 (16,85 anos)	23,887	6.773,329 (18,55 anos)	6.866,967 (18,81 anos)			
	Morfologia do tumor					0,000	0,000	0,000
	Carcinoma de células escamosas <i>in situ</i>	6.779,045 (18,57 anos)	48,168	6.684,635 (18,31 anos)	6.873,454 (18,83 anos)			
	Carcinoma de células escamosas invasivo	6.794,730 (18,61 anos)	23,369	6.748,926 (18,49 anos)	6.840,533 (18,74 anos)			
	Adenocarcinoma	6.887,080 (19,00 anos)	40,486	6.807,727 (18,65 anos)	6.966,432 (19,08 anos)			
	Neoplasia intraepitelial escamosa grau III	6.728,085 (18,43 anos)	18,165	6.692,482 (18,33 anos)	6.763,689 (18,53 anos)			
	Outras formas raras	6.901,555 (18,90 anos)	26,080	6.850,437 (18,76 anos)	6.952,672 (19,05 anos)			
	Estadio clínico					0,000	0,000	0,000
	Estadio 0	6.874,937 (18,83 anos)	27,616	6.820,811 (18,68 anos)	6.929,064 (18,98 anos)			
	Estadio I	6.918,081 (18,95 anos)	21,989	6.874,982 (18,85 anos)	6.961,180 (19,07 anos)			
	Estadio II	6.713,380 (18,39 anos)	32,261	6.650,148 (18,21 anos)	6.776,612 (18,56 anos)			

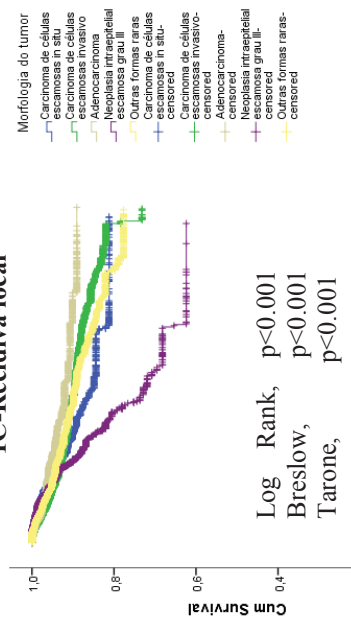
**Legenda.** SE = erro padrão; IC 95% = 95% intervalo de confiança. Significância de (\*) teste Log-rank ; (\*\*) teste Breslow; (\*\*\*) teste Tarone-Ware.

FONTE: O AUTOR (2020)

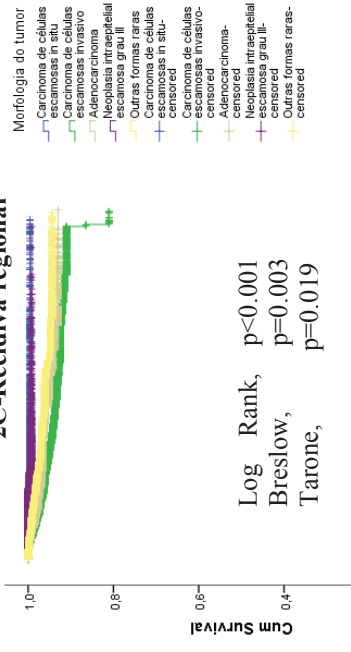
GRÁFICO 17 - CURVAS DE SLD, SEGUNDO A FAIXA ETÁRIA (A), NÍVEL DE ESCOLARIDADE (B), MORFOLOGIA (C) E ESTADIO CLÍNICO (D)



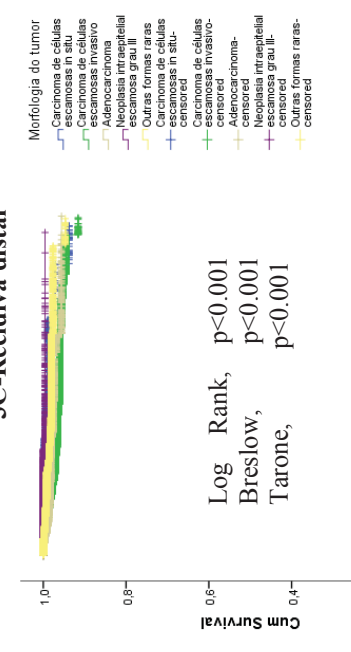
### 1C-Recidiva local



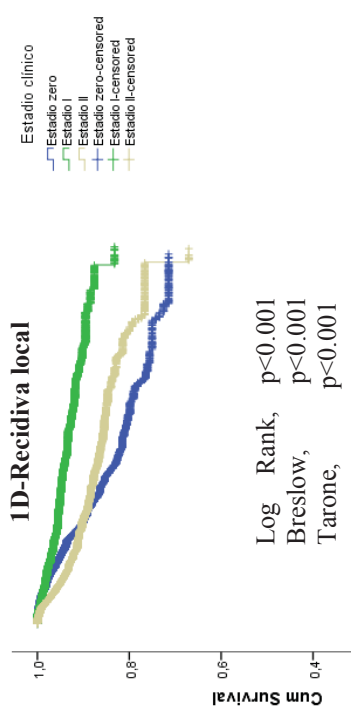
### 2C-Recidiva regional



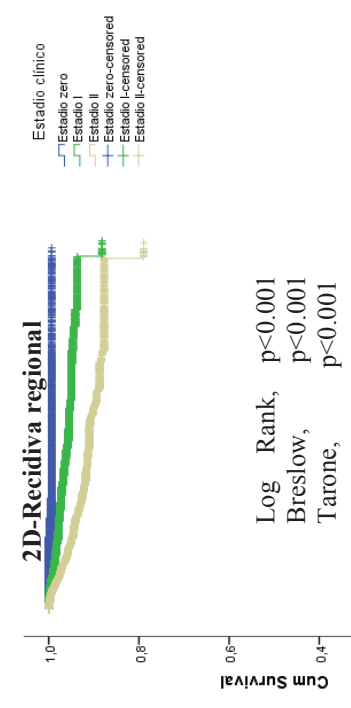
### 3C-Recidiva distal



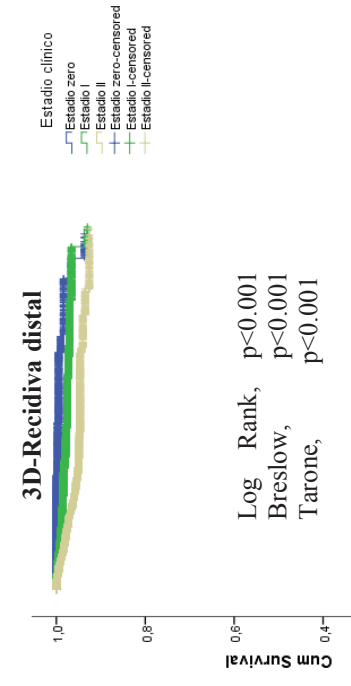
### 1D-Recidiva local



### 2D-Recidiva regional



### 3D-Recidiva distal



#### 4.6. SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA SEGUNDO OS TRATAMENTOS REALIZADOS

Na recidiva local, no estágio zero, a cirurgia teve melhores resultados de SLD. No estadio I a radioterapia (TSLD =18,17 anos) e outras combinações de tratamento (SLD= 18,23 anos) foram os tratamentos que tiveram maiores valores de SLD (Log Rank,  $p<0,001$ ; Breslow,  $p<0,001$  e Tarone-Ware,  $p<0,001$ ). No estadio II, a cirurgia (SLD=16,78 anos) e outros tipos de tratamentos (17,44 anos) foram os melhores em termos de ganhos de SLD. Ainda no estadio II, associação radioterapia + quimioterapia teve piores valores de SLD (15,12 anos). Essas diferenças de sobrevida também foram estatisticamente significativas em todo período de seguimento (Log Rank,  $p=0,005$ ; Breslow,  $p<0,001$  e Tarone-Ware,  $p=0,008$ ).

Na recidiva regional, no estadio I, a cirurgia + radioterapia (SLD=18,60 anos), cirurgia (18,53 anos), radioterapia (18,58 anos) e outros tratamentos (17,40 anos) foram os tratamentos mais promissores. A associação cirurgia + radioterapia + quimioterapia foi o pior tratamento (SLD= 15,43 anos) em todo período de seguimento (Log Rank,  $p<0,001$ ; Breslow,  $p<0,001$  e Tarone-Ware,  $p<0,001$ ). No estadio II, a cirurgia + radioterapia (SLD=17,98 anos), radioterapia (17,60 anos), a cirurgia (17,38 anos) e outros tratamentos (17,40 anos) foram os tratamentos mais promissores. A combinação radioterapia + quimioterapia também foi o pior tratamento nesse estadio (TSLD=16,98 anos). Essas diferenças de sobrevida foram estatisticamente significativas apenas no meio do seguimento (Breslow,  $p=0,024$ ) (Quadro 13). Não foram encontradas diferenças significativas de SLD no início (Breslow,  $p=0,102$ ) e final do seguimento (Tarone-Ware,  $p=0,6000$ ).

Na recidiva distal no estadio I, os seguintes tratamentos tiveram melhores resultados de SLD: radioterapia (TSLD=19,19 anos), cirurgia + radioterapia (SLD=18,85 anos), outros tratamentos (18,60 anos) e a cirurgia (18,41 anos). Já a associação radioterapia + quimioterapia, teve piores resultados SLD (16,54 anos). Essas diferenças de sobrevida também foram estatisticamente significativas em todo período de seguimento (Log Rank,  $p<0,001$ ; Breslow,  $p<0,001$  e Tarone-Ware,  $p=0,002$ ).

O Quadro 11 apresenta os detalhes sobre os dados de sobrevida para os diferentes tratamentos nos estadios I, II. Essas dados são agrupados para cada tipo de recidiva (local, regional e distal/metastásica).

QUADRO 14 - SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA SEGUNDO O TIPO DE TRATAMENTO NA RECIDIVA LOCAL, REGIONAL E  
DISTAL DAS MULHERES COM CCU. SÃO PAULO (2000-2019)

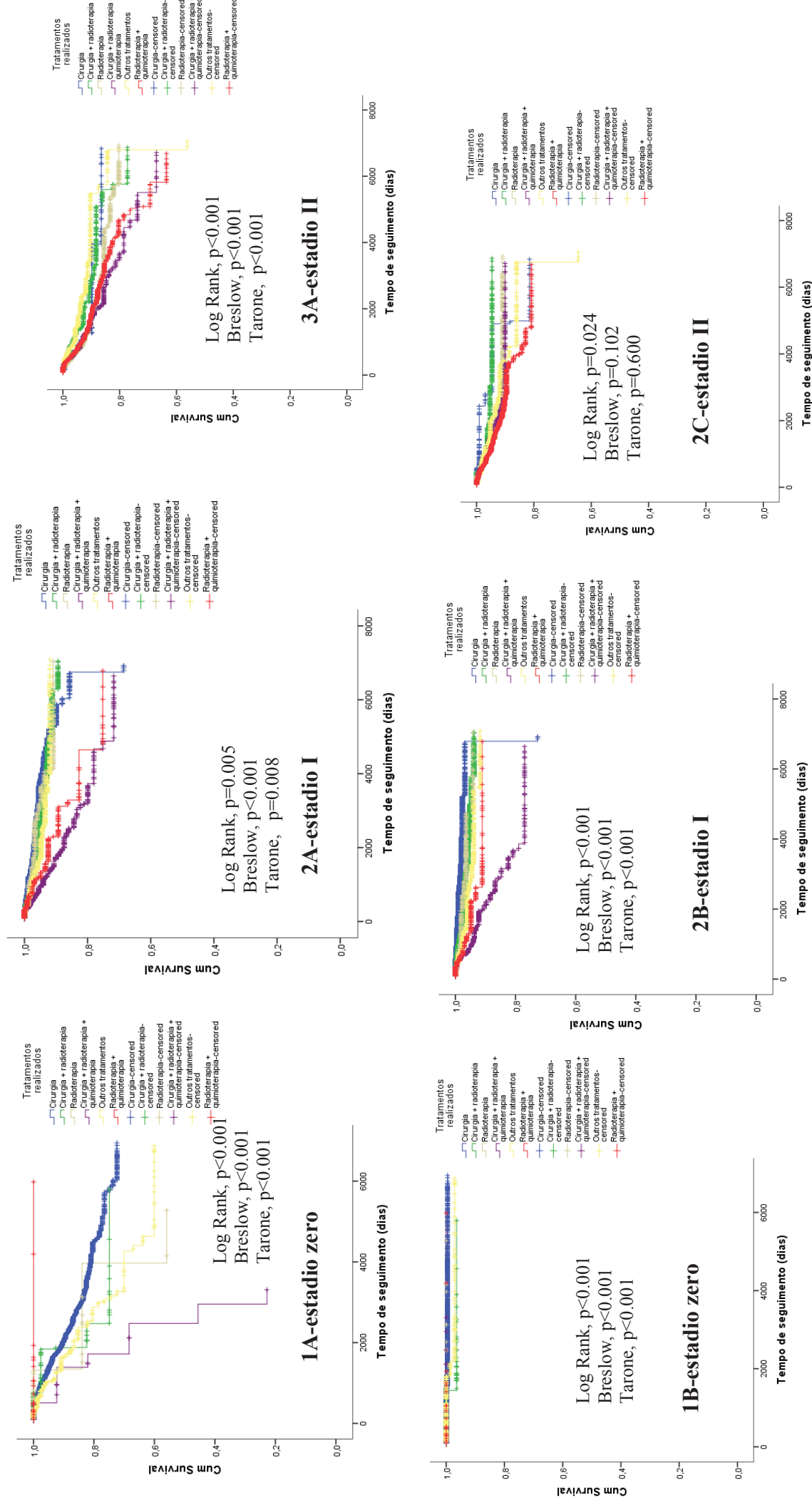
Recidiva	Estadio	Característica	Tempo sobrevida em dias	Std. Error	IC 95% (dias)		p*	p**	p***
Local	I	Tratamento			-95%	+95%	0,000	0,000	0,000
		CIR	6.486,318 (17,77 anos)	57,091	6.374,420 (17,46 anos)	6.598,216 (18,07 anos)			
		RAD	6.633,630 (18,17 anos)	98,721	6.440,137 (17,64 anos)	6.827,122 (18,70 anos)			
		CIR + RAD	6.627,988 (18,16 anos)	51,367	6.527,310 (17,88 anos)	6.728,667 (18,43 anos)			
		RAD + QUI	5.810,824 (15,92 anos)	257,773	5.305,589 (14,53 anos)	6.316,059 (17,30 anos)			
	II	CIR + RAD+ QUI	5.488,305 (15,03 anos)	167,398	5.160,204 (14,13 anos)	5.816,405 (15,93 anos)			
		OUT	6.656,448 (18,23 anos)	79,547	6.500,535 (17,80 anos)	6.812,361 (18,66 anos)			
		Tratamento					0,005	0,000	0,008
		CIR	6.127,203 (16,78 anos)	205,710	5.724,011 (15,68 anos)	6.530,394 (17,89 anos)			
		RAD	6.018,748 (16,48 anos)	92,211	5.838,015 (15,99 anos)	6.199,482 (16,98 anos)			
Regional	I	CIR + RAD	6.111,204 (16,74 anos)	129,492	5.857,400 (16,04 anos)	6.365,008 (17,43 anos)			
		RAD + QUI	5.521,059 (15,12 anos)	120,787	5.284,317 (14,47 anos)	5.757,801 (15,77 anos)			
		CIR + RAD+ QUI	5.491,078 (15,04 anos)	171,400	5.155,134 (14,12 anos)	5.827,023 (15,96 anos)			
		OUT	6.368,332 (17,44 anos)	122,043	6.129,128 (16,79 anos)	6.607,536 (18,10 anos)			
		Tratamento					0,000	0,000	0,000
		CIR	6.766,326 (18,53 anos)	37,075	6.693,659 (18,33 anos)	6.838,994 (18,73 anos)			
		RAD	6.783,840 (18,58 anos)	80,358	6.626,338 (18,15 anos)	6.941,342 (19,01 anos)			
		CIR + RAD	6.788,404 (18,60 anos)	41,072	6.707,902 (18,37 anos)	6.868,906 (18,81 anos)			
		RAD + QUI	6.312,913 (17,29 anos)	149,572	6.019,751 (16,49 anos)	6.606,075 (18,09 anos)			
		CIR + RAD + QUI	5.633,646 (15,43 anos)	160,067	5.319,914 (14,57 anos)	5.947,378 (16,29 anos)			
		OUT	6.716,371 (18,40 anos)	77,341	6.564,783 (17,98 anos)	6.867,960 (18,81 anos)			
		Tratamento					0,024	0,102	0,600
		CIR	6.345,013 (17,38 anos)	209,651	5.934,096 (16,25 anos)	6.755,929 (18,50 anos)			

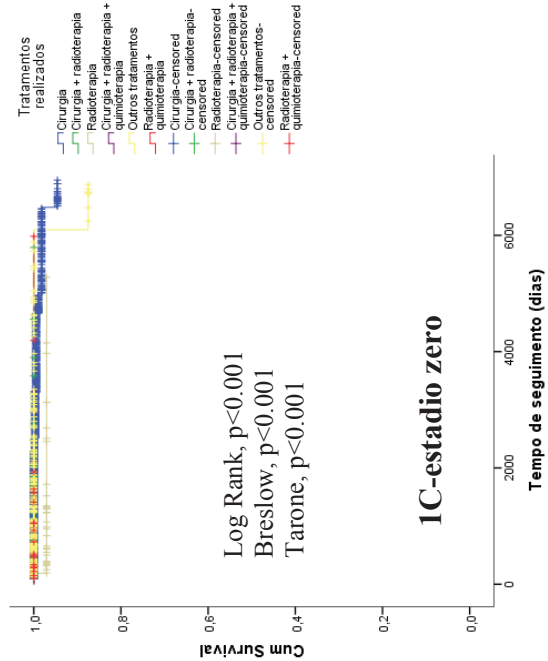
Distal	II	RAD	6.426,780 (17,60 anos)	70,605	6.288,395 (17,22 anos)	6.565,166 (17,98 anos)			
		CIR + RAD	6.564,725 (17,98 anos)	75,368	6.417,003 (17,58 anos)	6.712,446 (18,39 anos)			
		RAD + QUI	5.900,005 (16,16 anos)	94,174	5.715,424 (15,65 anos)	6.084,587 (16,67 anos)			
		CIR + RAD+ QUI	6.200,154 (16,98 anos)	104,111	5.996,098 (16,42 anos)	6.404,211 (17,54 anos)			
		OUT	6.350,762 (17,40 anos)	125,095	6.105,575 (16,72 anos)	6.595,948 (18,07 anos)			
		Tratmento							
		I	CIR	6.866,819 (18,81 anos)	15,747	6.835,955 (18,72 anos)	6.897,683 (18,89 anos)	0,000	0,002
			RAD	7.005,514 (19,19 anos)	28,387	6.949,875 (19,04 anos)	7.061,152 (19,34 anos)		
			CIR + RAD	6.881,544 (18,85 anos)	39,527	6.804,072 (18,64 anos)	6.959,017 (19,06 anos)		
			RAD + QUI	6.176,293 (16,92 anos)	181,011	5.821,512 (15,94 anos)	6.531,074 (17,89 anos)		
			CIR + RAD+ QUI	5.963,778 (16,33 anos)	137,771	5.693,746 (15,59 anos)	6.233,810 (17,07 anos)		
			OUT	6.935,285 (19,00 anos)	45,114	6.846,861 (18,78 anos)	7.023,709 (19,24 anos)		
		II	Tratmento					0,000	0,002
			CIR	6.720,074 (18,41 anos)	81,914	6.559,522 (17,97 anos)	6.880,627 (18,85 anos)		
			RAD	6.789,331 (18,60 anos)	42,829	6.705,386 (18,37 anos)	6.873,277 (18,83 anos)		
			CIR + RAD	6.740,884 (18,46 anos)	52,489	6.638,005 (18,16 anos)	6.843,763 (18,75 anos)		
	RAD + QUI	6.039,486 (16,54 anos)	101,344	5.840,852 (16,00 anos)	6.238,120 (17,09 anos)				
		CIR + RAD+ QUI	6.318,493 (17,31 anos)	89,506	6.143,060 (16,83 anos)	6.493,925 (17,79 anos)			
	OUT	6.946,607 (19,03 anos)	42,838	6.862,645 (18,80 anos)	7.030,570 (19,26 anos)				

**Legenda.** SE = standard error; IC 95% = 95% confidence interval. Significância de (\*) teste Log-rank ; (\*\*) teste Breslow; (\*\*\*) teste Tarone-Ware. CIR=Cirurgia; RAD= radioterapia; QUI=Quimioterapia e HOR=hormonioterapia; IC=intervalo de confiança; \*=Log Rank. \*\*=Breslow; \*\*\*=Tarone-Ware.

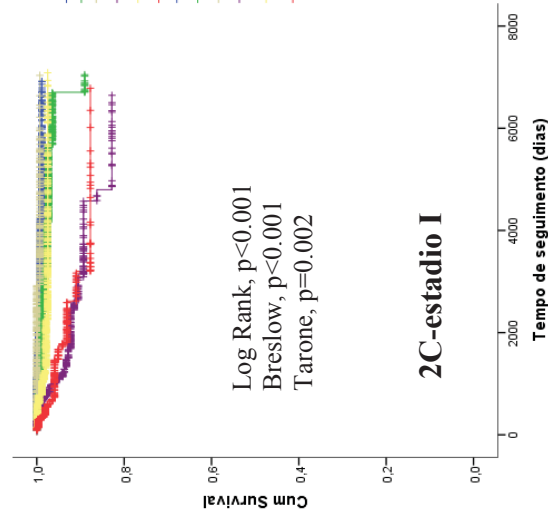
GRÁFICO 18 - CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE DOENÇA DOS TRATAMENTOS SEGUNDO A RECÍDIVA LOCAL (A). REGIONAL (B) E DISTAL (C)

EM MULHERES COM CÂNCER DE COLO DE ÚTERO. SÃO PAULO (BRASIL). 2000-2019

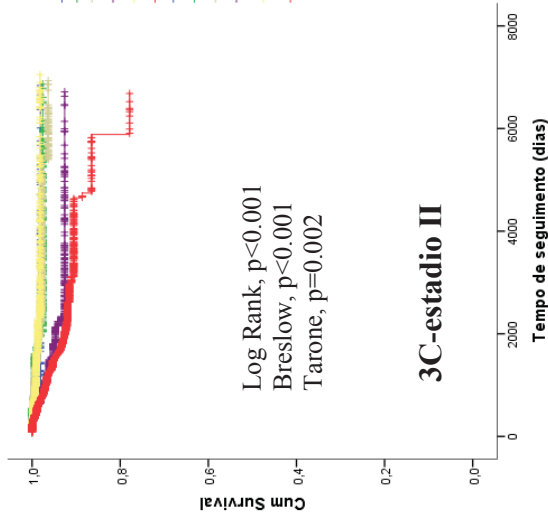




### 1C-estadio zero



### 2C-estadio I



### 3C-estadio II



#### 4.7. INVESTIGAÇÃO SOBRE OS FATORES PROGNÓSTICOS ASSOCIADOS À SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA DE CÂNCER DE COLO DE ÚTERO

Para a investigação dos fatores prognósticos associados às recidivas local, regional e distal por CCU, foi desenvolvido um modelo de regressão de Cox tempo-dependente. Como discutido no capítulo anterior, existem dois critérios para o desenvolvimento do modelo de regressão de Cox tempo-dependente: o critério matemático (Backward e Forward) e o critério hierárquico. Para o presente trabalho foi utilizado o critério hierárquico, por ser o mais amplamente utilizado em pesquisas de oncologia clínica. Para as análises multivariadas, o modelo de regressão de Cox tempo-dependente foi construído covariando idade, nível de escolaridade, morfologia do tumor e estadió clínico. Já a análise univariada foi utilizada para investigar os tratamentos que são estatisticamente associados ganhos de tempo de sobrevida livre de de recidiva local, regional e distal. Para isso o modelo foi construído covariando idade e tratamento em cada estadió clínico. Os resultados estão apresentados na forma de Hazard Ratio (HR) com os seus respectivos intervalos de confiança de 95% e seguidos da significância estatística.

##### 4.7.1. ANÁLISE MULTIVARIADA DE REGRESSÃO DE COX TEMPO-DEPENDENTE

O modelo de regressão de Cox tempo-dependente multivariado indicou que os fatores prognósticos estatisticamente associados à recidiva local foram: faixa etária de 30-39 anos (HR=1,486; IC 95% [1,172-1,884],  $p=0,001$ ); 40-49 anos (HR=1,418; IC 95% [1,096-1,835],  $p=0,001$ ); 50-59 anos (HR=1,390; IC 95% [1,032-1,873],  $p=0,03$ ) e ensino fundamental incompleto (HR=1,310; IC 95% [1,080-1,589],  $p=0,006$ ). Os fatores prognósticos que foram estatisticamente associados à proteção contra a recidiva local foram: carcinoma de células escamosas *in situ* (HR=0,647; IC 95% [0,442-0,947],  $p=0,025$ ); estadió I (HR=0,325; IC 95% [0,248-0,426],  $p<0,0001$ ) e estadió II (HR=0,756; IC 95% [0,573-0,997],  $p=0,048$ ).

Na recidiva regional, o modelo de regressão indicou que os seguintes fatores foram estatisticamente associados à recidiva: estadió I (HR=9,050; IC 95% [3,499-23,406],  $p<0,0001$ ) e estadió II (HR=28,844; IC 95% [10,197-81,589],  $p=0,000$ ). Já, os estatisticamente significativos como sendo protetores da recidiva regional foram: ensino fundamental incompleto (HR=0,637; IC 95% [0,446-0,909],  $p=0,013$ ) e nível de escolaridade não informado (HR=0,570; IC 95% [0,375-0,867],  $p=0,009$ ).

Finalmente, na recidiva distal o modelo de regressão multivariado indicou que os seguintes fatores prognósticos foram estatisticamente associados à ocorrência do evento: estadió

I (HR=21,190; IC 95% [5,283-85,001],  $p<0,0001$ ) e estadio II (HR=85,869; IC 95% [18,880-390,548],  $p<0,0001$ ). Os fatores que foram protetores da recidiva regional foram ensino fundamental completo (HR=0,553; IC 95% [0,382-0,799],  $p=0,002$ ) e nível de escolaridade não informado (HR=0,448; IC 95% [0,293-0,685]  $p<0,0001$ ).

**QUADRO 15 - MODELO DE REGRESSÃO DE COX TEMPO-DEPENDENTE MULTIVARIADO PARA INVESTIGAÇÃO DOS FATORES PROGNÓSTICOS ASSOCIADOS A RECIDIVA LOCAL**

	B	SE	Wald	df	p	HR	95.0% CI HR	
							-95%	+95%
Idade *	0,000	0,000	2,499	1	0,114	1,000	1,000	1,000
Faixa etária								
20-29 anos			10,994	5	0,052	1		
30-39 anos	0,396	0,121	10,726	1	0,001	1,486	1,172	1,884
40-49 anos	0,350	0,131	7,068	1	0,008	1,418	1,096	1,835
50-59 anos	0,329	0,152	4,696	1	0,030	1,390	1,032	1,873
60-69 anos	0,342	0,176	3,788	1	0,052	1,408	,998	1,988
> 70 anos	0,362	0,206	3,084	1	0,079	1,437	,959	2,152
Nível acadêmico								
Médio/superior**			14,919	3	0,002			
Não informado	0,374	0,101	13,687	1	0,000	1,454	1,192	1,773
Fundamental incompleto	0,270	0,099	7,494	1	0,006	1,310	1,080	1,589
Fundamental completo	0,163	0,116	1,978	1	0,160	1,178	0,938	1,479
Estadio clínico								
Estadio zero**			136,356	2	0,000			
Estadio I	-1,124	0,138	66,645	1	0,000	0,325	0,248	,426
Estadio II	-0,280	,141	3,918	1	0,048	0,756	0,573	0,997
Morfologia								
Adenocarcinoma**			17,983	4	0,001			
Carcinoma de células escamosas <i>in situ</i>	-0,435	0,194	5,013	1	0,025	0,647	0,442	0,947
Carcinoma de células escamosas invasivo	0,195	0,127	2,359	1	0,125	1,216	0,948	1,560
Neoplasia intraepitelial escamosa grau III	-0,150	0,194	0,597	1	0,440	0,861	0,588	1,259
Outras formas raras	-0,035	0,154	0,052	1	0,819	0,965	0,714	1,305

\*=covariável tempo-dependente; \*\*=referência; HR=Hazard Ratio; IC=intervalo de confiança

FONTE: O AUTOR (2020)

QUADRO 16 - MODELO DE REGRESSÃO DE COX-TEMPO DEPENDENTE MULTIVARIADO PARA INVESTIGAÇÃO DOS FATORES PROGNOSTICOS ASSOCIADOS A RECIDIVA REGIONAL

	B	SE	Wald	df	p	HR	95.0% CI HR	
							Lower	Upper
Idade *	0,000	0,000	4,098	1	0,043	1,000	1,000	1,000
Faixa etária								
20-29 anos			4,150	5	0,528			
30-39 anos	0,168	0,245	0,471	1	0,493	1,183	,732	1,911
40-49 anos	0,047	0,243	0,038	1	0,846	1,048	,652	1,686
50-59 anos	-0,005	0,248	0,000	1	0,984	0,995	,612	1,616
60-69 anos	-0,152	0,262	,334	1	0,564	0,859	0,514	1,437
> 70 anos	-0,124	0,284	0,192	1	,662	0,883	0,506	1,540
Nível acadêmico								
Médio/superior**			10,794	3	0,013			
Não informado	-0,561	0,214	6,900	1	0,009	0,570	0,375	0,867
Fundamental incompleto	-0,451	0,181	6,193	1	0,013	0,637	0,446	0,909
Fundamental completo	-0,100	0,208	0,232	1	0,630	0,905	0,601	1,360
Estadio clínico								
Estadio zero**			66,361	2	0,000			
Estadio I	2,203	0,485	20,645	1	0,000	9,050	3,499	23,406
Estadio II	3,362	0,531	40,157	1	0,000	28,844	10,197	81,589
Morfologia			1,727	4	0,786			
Adenocarcinoma**	-0,351	0,644	0,297	1	0,586	0,704	0,199	2,489
Carcinoma de células escamosas <i>in situ</i>	0,163	0,163	1,006	1	0,316	1,177	0,856	1,620
Carcinoma de células escamosas invasivo	0,067	0,630	0,011	1	0,915	1,069	0,311	3,678
Neopsasia intraepitelial escamosa grau III	0,123	0,190	0,421	1	0,517	1,131	0,779	1,642

\*=covariável tempo-dependente;\*\*=referência; HR=Hazard Ratio; IC=intervalo de confiança

FONTE: O AUTOR (2020)

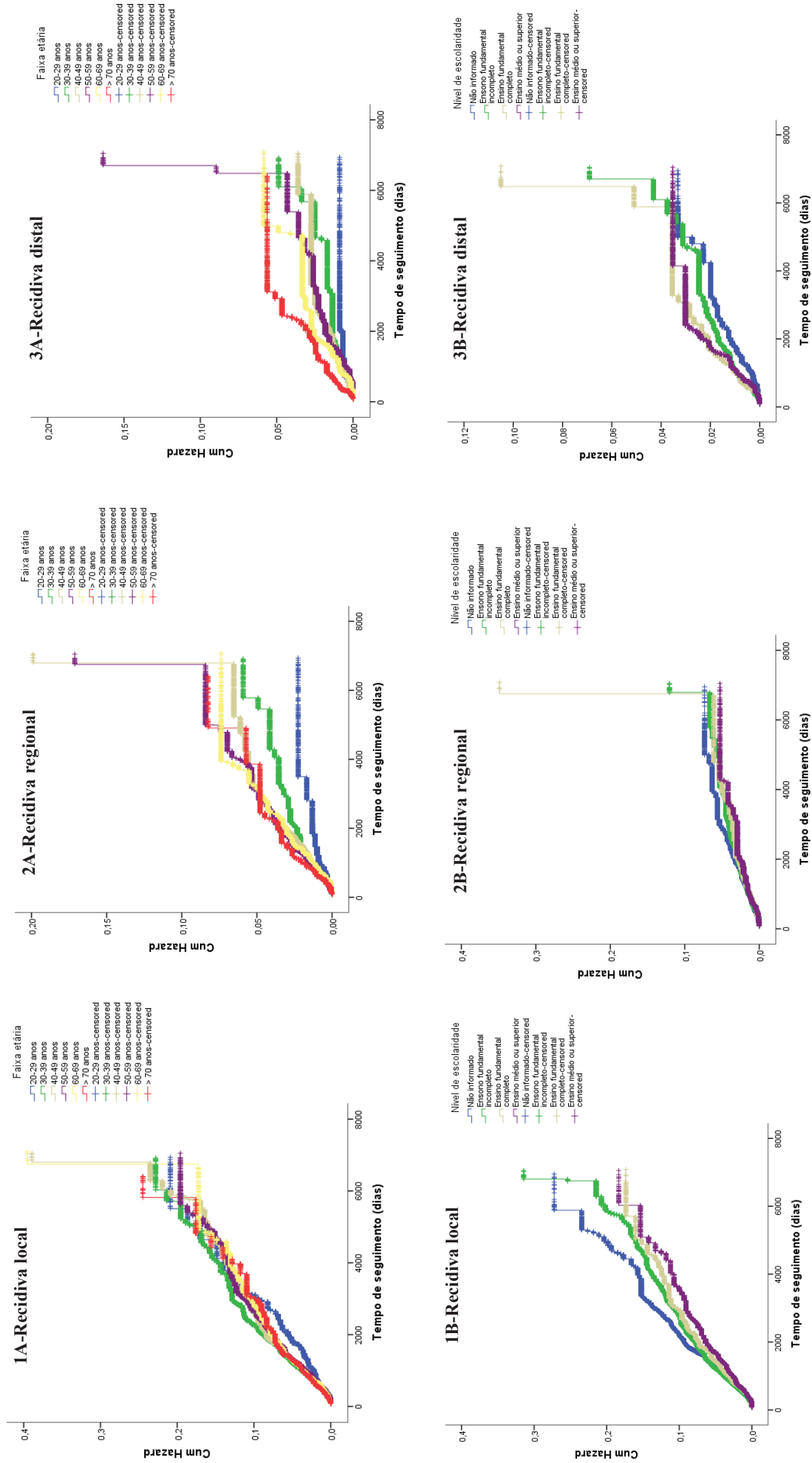
QUADRO 17 - MODELO DE REGRESSÃO DE COX TEMPO DEPENDENTE MULTIVARIADO PARA INVESTIGAÇÃO DOS FATORES PROGNOSTICOS ASSOCIADOS A RECIDIVA DISTAL

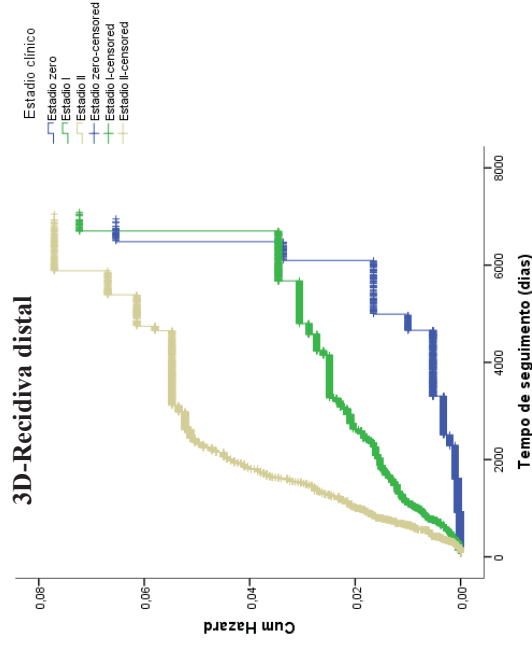
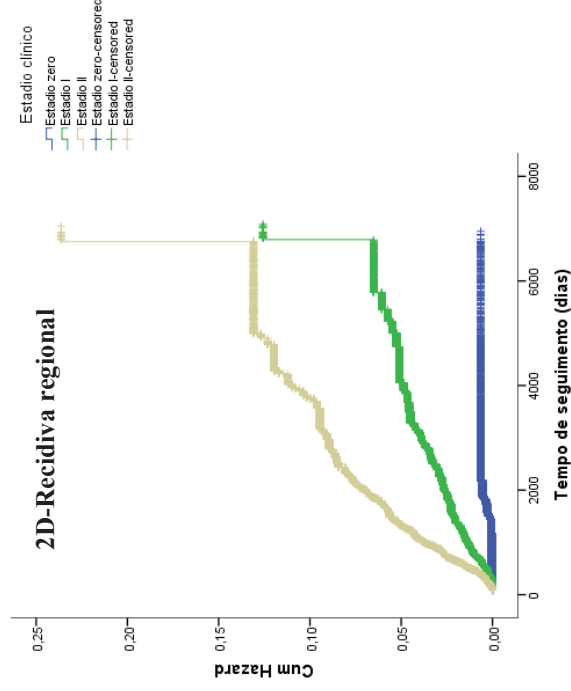
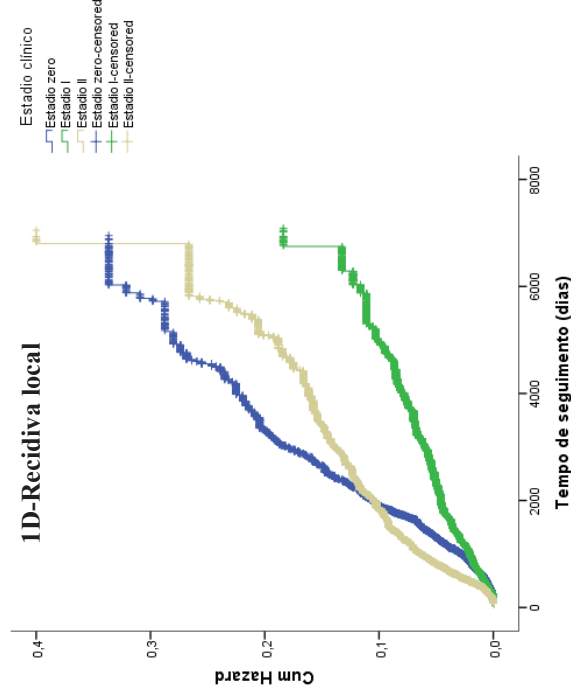
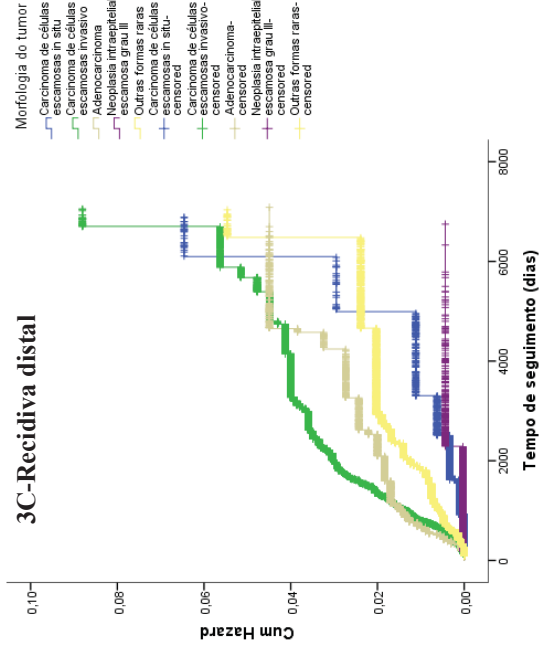
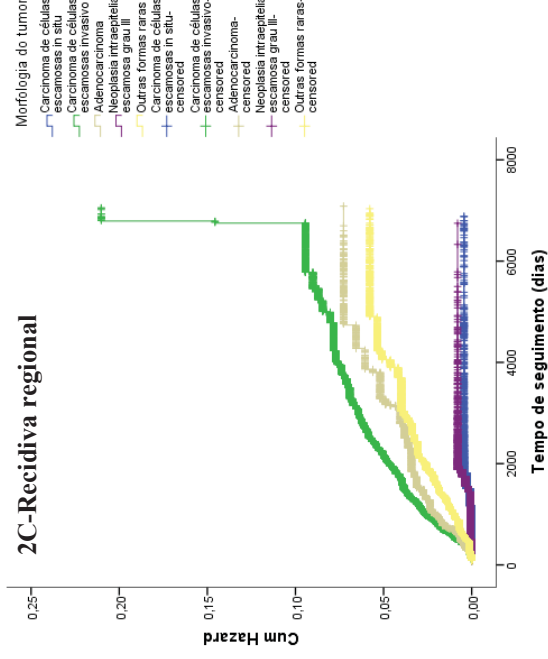
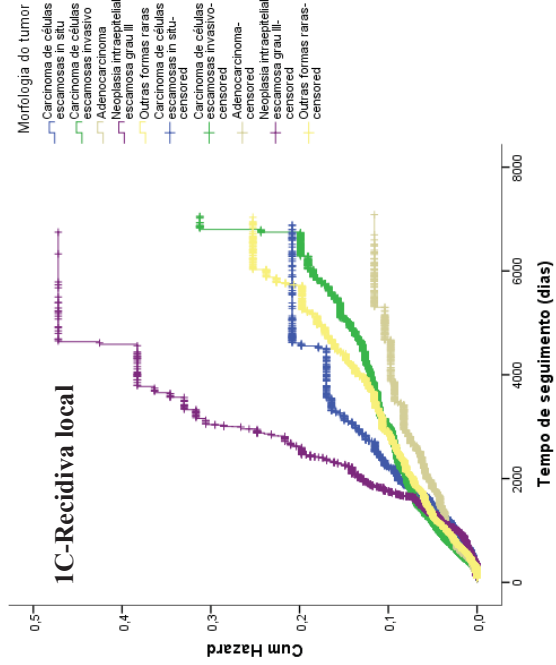
	B	SE	Wald	df	p	HR	95.0% CI HR	
							-95%	+95%
Idade *	0,000	0,000	17,697	1	0,000	1,000	,999	1,000
Faixa etária								
20-29 anos			10,279	5	0,068			
30-39 anos	0,127	0,328	0,150	1	0,698	1,136	0,598	2,158
40-49 anos	0,071	0,325	0,047	1	0,828	1,073	0,567	2,030
50-59 anos	-0,043	0,336	0,016	1	0,898	0,958	0,496	1,850
60-69 anos	0,219	0,343	0,410	1	0,522	1,245	0,636	2,439
> 70 anos	0,648	0,350	3,430	1	,064	1,911	0,963	3,793
Nível acadêmico								
Médio/superior**			19,363	3	0,000			
Não informado	-0,803	0,217	13,729	1	0,000	0,448	0,293	0,685
Fundamental incompleto	-0,593	0,188	9,927	1	0,002	0,553	0,382	0,799
Fundamental completo	-0,146	0,210	0,483	1	0,487	0,864	0,573	1,304
Estadio clínico								
Estadio zero**			59,272	2	0,000			
Estadio I	3,054	0,709	18,562	1	0,000	21,190	5,283	85,001
Estadio II	4,453	0,773	33,197	1	0,000	85,86	18,88	390,548
Morfologia do tumor								
Morfologia			3,885	4	0,422			
Adenocarcinoma**	0,955	0,724	1,738	1	0,187	2,598	0,628	10,745
Carcinoma de células escamosas <i>in situ</i>	0,146	0,212	0,478	1	0,489	1,158	0,765	1,753
Carcinoma de células escamosas invasivo	0,132	0,971	0,019	1	0,892	1,142	0,170	7,654
Neopsasia intraepitelial escamosa grau III	-0,052	0,256	0,041	1	0,839	0,949	0,575	1,567

\*=covariável tempo-dependente; \*\*=referência; HR=Hazard Ratio; IC=intervalo de confiança

FONTE: O AUTOR (2020)

GRÁFICO 19 - CURVAS “HAZARDS” DE SLD SEGUNDO A FAIXA ETÁRIA (A), ESCOLARIDADE (B), MORFOLOGIA (C) E ESTADIO CLÍNICO (D)





#### 4.7.2. ANÁLISE UNIVARIADA DE REGRESSÃO DE COX TEMPO-DEPENDENTE

Covariando para idade e tratamento pelo modelo univariado de regressão de Cox tempo-dependente, no estadio I os tratamentos que foram estatisticamente significativos como protetores da recidiva **local** foram: cirurgia (HR=0,247; IC 95% [0,128-0,478],  $p<0,0001$ ), cirurgia + radioterapia (HR=0,348; IC 95% [0,194-0,624],  $p<0,0001$ ), radioterapia (HR=,369; IC 95% [0,186-,732],  $p=0,004$ ) e outros tratamentos realizados (HR=,514; IC 95% [0,282-,937],  $p=0,003$ ). No estadio II outros tipos de tratamentos foram os tratamentos protetores da recidiva local (HR=,547; IC 95% [0,374-,800],  $p=0,002$ ). No estadio zero, nenhum tratamento foi estatisticamente associado a recidiva local de câncer de colo de útero (Quadro 18).

Covariando para idade e tratamento pelo modelo univariado de regressão de Cox tempo-dependente, no estadio I, os tratamentos que foram estatisticamente significativos como protetores da recidiva **regional** foram: cirurgia (HR=0,096; IC 95% [0,037-0,250],  $p=0,000$ ), cirurgia + radioterapia (HR=0,277; IC 95% [0,129-0,597],  $p=0,001$ ) e radioterapia (HR=0,330; IC 95% [0,140-0,781],  $p=0,012$ ). Os tratamentos do estadio zero e II não foram estatisticamente associados a recidiva regional (quadro 19).

Covariando para idade e tratamento pelo modelo univariado de regressão de Cox tempo-dependente, no estadio I os tratamentos que foram estatisticamente significativos como protetores da recidiva **distal** foram: cirurgia (HR=0,025; IC 95% [0,007-0,084],  $p=0,000$ ), cirurgia + radioterapia (HR=0,104; IC 95% [0,044-0,243],  $p=0,000$ ), radioterapia (HR=0,022; IC 95% [0,003-0,173],  $p=0,000$ ) e outras combinações de tratamentos (HR=0,236; IC 95% [0,107-0,520],  $p=0,000$ ). No estadio II, a cirurgia + radioterapia (HR=0,311; IC 95% [0,107-0,903],  $p=0,032$ ), radioterapia (HR=0,284; IC 95% [0,133-0,609],  $p=0,001$ ) e outros tratamentos (HR=0,188; IC 95% [0,082-0,434],  $p=0,001$ ) foram os fatores protetores da recidiva regional. No estadio zero, nenhum tratamento foi estatisticamente associado a recidiva distal.

QUADRO 18 - MODELO DE REGRESSÃO DE COX TEMPO-DEPENDENTE UNIVARIADO PARA INVESTIGAÇÃO DOS TRATAMENTOS PROTETORES DA RECIDIVA LOCAL

Estadio clínico		B	SE	Wald	df	p	HR	95,0% CI for HR	
								-95%	+95%
0	Idade*	0,000	0,000	0,311	1	0,577	1,000	1,000	1,000
	RAD + QUI			9,686	5	0,085			
	CIR	7,644	43,475	0,031	1	0,860	2089,04	0,000	2,120E+040
	CIR + RAD	7,775	43,477	0,032	1	0,858	2381,24	0,000	2,425E+040
	RAD	7,928	43,478	,033	1	0,855	2774,95	0,000	2,832E+040
	CIR+RAD+QUI	9,123	43,477	0,044	1	0,834	9160,02	0,000	9,321E+040
	OUT	7,998	43,475	0,034	1	0,854	2975,59	0,000	3,015E+040
I	Idade*	0,000	0,000	3,929	1	,047	1,000	1,000	1,000
	RAD + QUI			61,271	5	0,000			
	CIR	-1,399	0,337	17,221	1	0,000	0,247	0,128	0,478
	CIR + RAD	-1,056	0,298	12,538	1	0,000	,348	,194	,624
	RAD	-,998	0,349	8,148	1	0,004	0,369	0,186	0,732
	CIR+RAD+QUI	,269	0,288	0,875	1	0,350	1,309	0,745	2,302
	OUT	-,665	0,306	4,725	1	0,030	0,514	0,282	0,937
II	Idade*	0,000	0,000	5,513	1	0,019	1,000	1,000	1,000
	RAD+QUI			16,572	5	0,005			
	CIR	0,210	0,370	0,321	1	0,571	1,233	0,597	2,549
	CIR+RAD	-0,065	0,239	0,075	1	0,784	0,937	0,587	1,495
	RAD	0,137	0,165	0,692	1	0,406	1,147	0,830	1,584
	CIR+RAD+QUI	0,275	0,174	2,503	1	0,114	1,316	0,936	1,850
	OUT	-0,603	0,194	9,665	1	0,002	0,547	0,374	0,800

**Legenda.** \* = Covariável tempo-dependente. \*\*= referência; CIR = cirurgia; RAD = radioterapia; QUI= quimioterapia; HOR = hormonioterapia; OUT = outras combinações de tratamento; SE = standard error; HR = hazard ratio; IC= intervalo de confiança



QUADRO 19 - MODELO DE REGRESSÃO DE COX TEMPO DEPENDENTE UNIVARIADO PARA INVESTIGAÇÃO DOS TRATAMENTOS PROTETORES DA RECIDIVA REGIONAL

Estadio clínico		B	SE	Wald	df	p	HR	95.0% CI for HR	
								-95%	+95%
0	Idade*	0,001	0,001	2,008	1	0,156	1,001	1,000	1,002
	RAD+QUI			3,647	5	0,601			
	CIR	20,341	116,799	0,030	1	0,862	682229	0,000	1,792E+108
	CIR+RAD	17,991	116,544	0,024	1	0,877	650795	0,000	1,036E+107
	RAD	6,329	154,332	0,002	1	0,967	560,734	0,000	1,307E+134
	CIR+RAD+QUI	4,736	171,564	,001	1	0,978	113,974	0,000	1,237E+148
	OUT	8,751	116,296	0,006	1	0,940	6314,41	0,000	6,193E+102
I	Age*	0,000	0,000	4,372	1	0,037	1,000	1,000	1,000
	RAD+QUI			75,637	5	0,000			
	CIR	-2,338	0,486	23,129	1	0,000	0,096	0,037	0,250
	CIR+RAD	-1,284	0,392	10,752	1	0,001	0,277	0,129	0,597
	RAD	-1,108	0,439	6,358	1	0,012	0,330	0,140	0,781
	CIR+RAD+QUI	0,463	0,349	1,759	1	0,185	1,589	0,801	3,152
	OUT	-0,439	0,365	1,447	1	0,229	0,645	0,315	1,318
II	Idade*	0,000	0,000	1,525	1	0,217	1,000	1,000	1,000
	RAD+QUI			3,144	5	0,678			
	CIR	-0,316	0,552	0,328	1	0,567	0,729	0,247	2,153
	CIR+RAD	-0,535	0,346	2,393	1	0,122	0,586	0,297	1,154
	RAD	-0,169	0,225	0,565	1	0,452	0,844	0,543	1,312
	CIR+RAD+QUI	-0,151	0,244	0,381	1	0,537	0,860	0,533	1,388
	OUT	-0,228	0,202	01,267	1	0,260	0,796	0,536	1,184

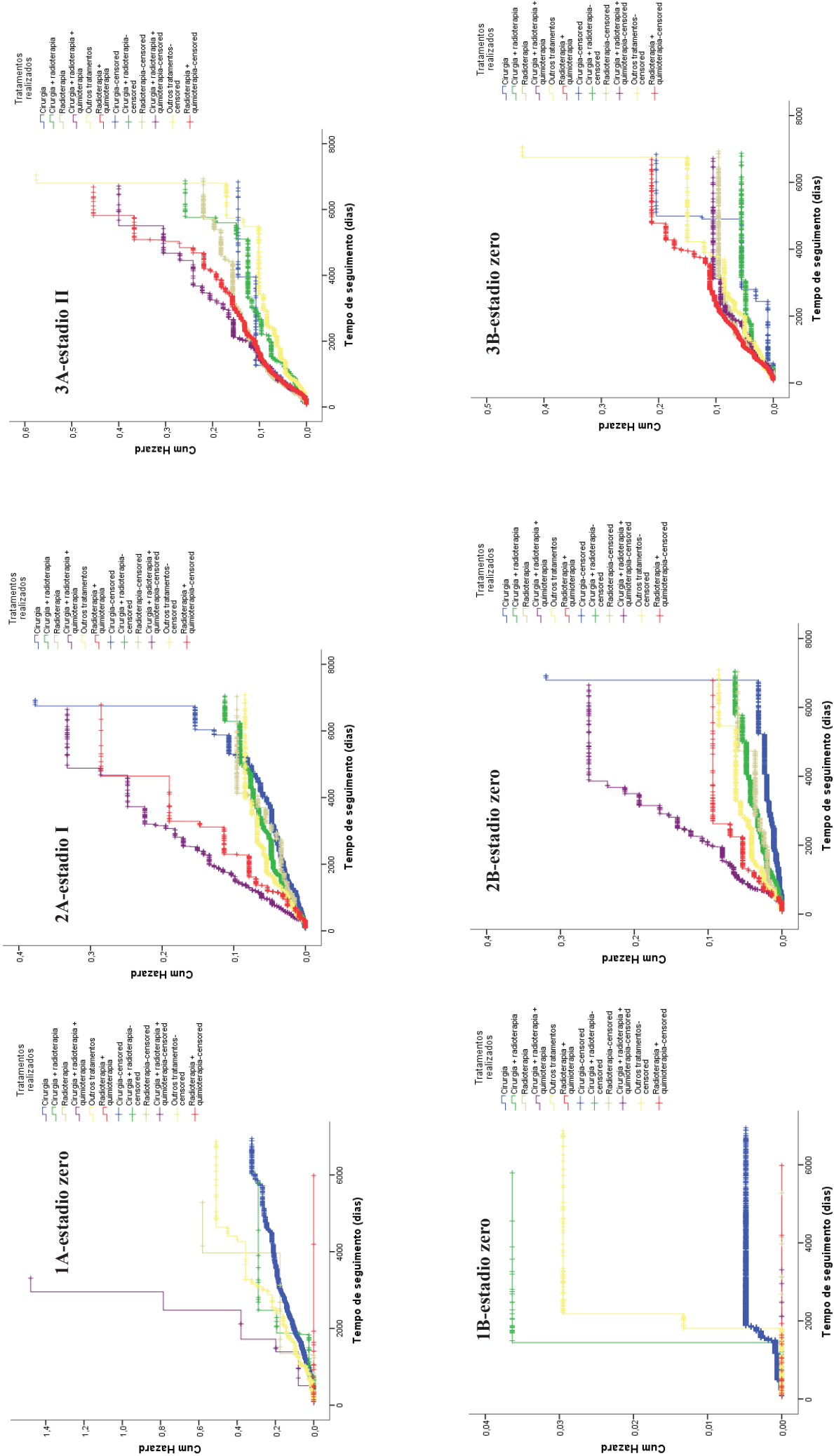
**Legenda.** \* = Covariável tempo-dependente. \*\*= referência; CIR = cirurgia; RAD = radioterapia; QUI= quimioterapia; HOR = hormonioterapia; OUT = outras combinações de tratamento; SE = standard error; HR = hazard ratio; IC= intervalo de confiança

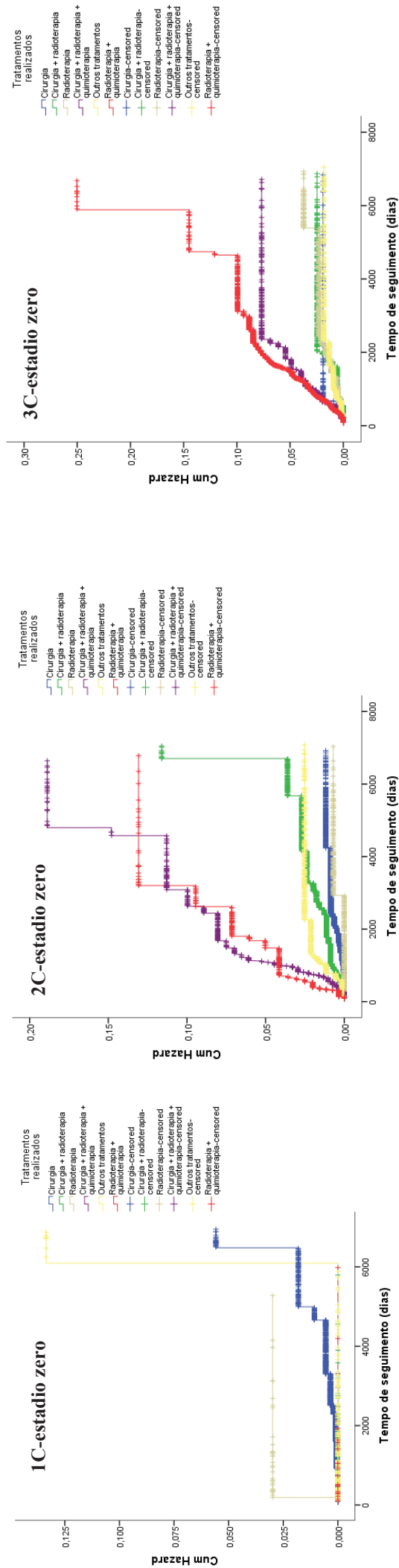
QUADRO 20 - MODELO DE REGRESSÃO DE COX TEMPO-DEPENDENTE UNIVARIADO PARA INVESTIGAÇÃO DOS TRATAMENTOS PROTETORES DA RECIDIVA DISTAL

Estadio clínico		B	SE	Wald	df	p	HR	95.0% CI for HR	
								Lower	Upper
Stage 0	Idade*	0,000	0,000	0,033	1	0,855	1,000	1,000	1,000
	RAD+QUI			7,304	5	0,199			
	CIR	7,153	196,111	0,001	1	0,971	1277,601	0,000	1,087E+170
	CIR+RAD	0,248	227,523	0,000	1	0,999	1,281	0,000	5,970E+193
	RAD	10,149	196,107	0,003	1	0,959	25566,011	0,000	2,159E+171
	CIR+RAD+Q UI	0,205	314,853	0,000	1	0,999	1,227	0,000	1,238E+268
	OUT	7,143	196,105	0,001	1	0,971	1265,192	0,000	1,064E+170
Stage I	Idade*	0,000	0,000	4,455	1	0,035	1,000	1,000	1,000
	RAD+QUI			72,997	5	0,000			
	CIR	-3,698	0,624	35,171	1	0,000	0,025	0,007	0,084
	CIR+RAD	-2,265	0,434	27,245	1	0,000	0,104	0,044	0,243
	RAD	-3,806	1,045	13,254	1	0,000	0,022	0,003	0,173
	CIR+RAD+Q UI	-0,190	0,345	0,304	1	0,581	0,827	0,421	1,625
	OUT	-1,445	0,404	12,796	1	0,000	0,236	0,107	0,520
Stage II	Age*	0,000	0,000	1,081	1	0,299	1,000	1,000	1,000
	RAD+QUI			26,510	5	0,000			
	CIR	-0,839	0,855	0,964	1	0,326	0,432	0,081	2,307
	CIR+RAD	-1,166	0,543	4,618	1	0,032	0,311	0,107	0,903
	RAD	-1,258	0,389	10,484	1	0,001	0,284	0,133	0,609
	CIR+RAD+Q UI	-0,090	0,299	0,090	1	0,764	0,914	0,509	1,643
	OUT	-1,670	0,427	15,325	1	0,000	0,188	0,082	0,434

**Legenda.** \* = Covariável tempo-dependente. \*\*= referência; CIR = cirurgia; RAD = radioterapia; QUI= quimioterapia; HOR = hormonioterapia; OUT = outras combinações de tratamento; SE = standard error; HR = hazard ratio; IC= intervalo de confiança

GRÁFICO 20 - CURVAS “HAZARDS” DE SLD DOS TRATAMENTOS–RECIDIVA LOCAL (A). REGIONAL (B) E DISTAL (C)–SÃO PAULO. 2000-2019





## 5. DISCUSSÃO

Em nosso estudo, tempo de SLD para pacientes com recidiva local, regional e distal foi de 17,20 anos, 17,56 anos e 18,92 anos, respectivamente. Esses resultados diferem dos encontrados em outros estudos de coorte que também investigaram os fatores prognósticos associados a recidiva, com valores de SLD de 28,4 meses (2,36 anos) a 63 meses (5,23 anos) (QIU et al., 2012; ZHOU et al., 2017c). Uma potencial justificativa para essa diferença é o tempo de seguimento destes estudos, que foi mais curto.

Em nosso estudo, idade avançada foi um importante fator prognóstico estatisticamente associado a recidiva local. Resultados semelhantes foram encontrados em estudos de coorte realizados na China (15 anos de seguimento) e Taiwan (5 anos de seguimento) (WANG et al., 1999; ZHOU et al., 2017c). Em geral, pacientes mais velhas tendem a ter menor tempo de SLD em função da própria história natural da doença.

Observou-se que pacientes com estadio clínico avançado (estadio I e II) tiveram menor tempo de SLD do que pacientes com lesões pré-cancerosas (estadio zero) tanto para recidiva local, regional e distal. Resultados semelhantes aos nossos foram encontrados em um estudo de coorte retrospectivo realizado nos EUA com tempo de seguimento de 7 anos (1989-1996). (PETEREIT et al., 1999) e em um estudo realizado na Austrália, nos quais o estadio avançado (FIGO) foi também um importante fator prognóstico para recidiva de CCU (NARAYAN; FISHER; BERNSHAW, 2008). Sabe-se que estadios avançados estão geralmente associados com insucesso do tratamento, o que favorece a recidiva.

Em nosso estudo, o nível de escolaridade foi estatisticamente associado a todos os tipos de recidiva. Alto nível de escolaridade foi considerado como um fator protetor contra recidiva. Outros estudos que investigaram os fatores associados à qualidade de vida em mulheres com CCU encontraram associação positiva; ou seja, alto nível de escolaridade esteve associado com alta qualidade de vida (DISTEFANO et al., 2008; LAI; TANG; CHUNG, 2009; THAPA et al., 2018). Resultados semelhantes foram encontrados no estudo de Niessen (2018), na qual evidenciou que o baixo nível socioeconômico favorece o surgimento de problemas de saúde crônicos e as doenças não transmissíveis (como o câncer de colo de útero) reduzem o nível socioeconômico das famílias ao passo que, melhores resultados econômicos e educacionais para as famílias melhoram a saúde das famílias. Um total de 283 estudos com forte nível de evidência encontraram uma forte associação positiva entre baixo nível de escolaridade, baixa renda familiar ou baixo nível socioeconômico e doenças não transmissíveis (NIESSEN et al., 2018). Uma possível explicação desses resultados é que pacientes com baixo nível de escolaridade geralmente vivem em regiões pobres com limitado acesso aos serviços de cuidados de saúde.

Além disso, o baixo nível de escolaridade contribui para um precário auto-cuidado, com maior exposição a fatores de risco para desenvolvimento de câncer.

A radioterapia sozinha e a associação cirurgia + radioterapia foram importantes tratamentos protetores de todos tipos de recidivas no estadio I, e para recidiva distal no estadio II. Além disso, a cirurgia foi um importante tratamento protetor da recidiva local no estadio I. Esses resultados se assemelham com os guias terapêuticos da associações europeias, americana e japonesa de oncologia clínica em que a radioterapia, cirurgia e a associação dessas são utilizadas como tratamento nesses estadios iniciais (EBINA et al., 2019a; GUIDELINES, 2017; TO et al., 2016). Isso pode ser explicado porque nos estadios iniciais o câncer é local e limitado ao colo de útero, não sendo tão necessário o uso de tratamentos adjuvantes com efeitos sistêmicos, como por exemplo a quimioterapia adjuvante.

A forma morfológica carcinoma de células escamosas *in situ* foi um importante fator protetor na recidiva local por CCU. Isso ocorre, provavelmente, porque essa é uma forma mais branda do câncer quando comparado com a adenocarcinoma, que é uma forma mais agressiva. Resultados semelhantes a esses foram encontrados em outros estudos de coorte retrospectiva realizados na China e Taiwan (QUEIROZ et al., 2019; WANG et al., 1999).

Os resultados da presente pesquisa precisam ser interpretado com cautela. Apesar de o estado de São Paulo ser um dos mais populosos do Brasil, os achados podem não refletir por completo as realidades locais ou de outros estados, principalmente quando comparados com a região nordeste, onde o nível econômico é mais baixo.

## 6. CONCLUSÃO

Nível de escolaridade e estadió clínico foram dois importantes fatores prognósticos associados à recidiva local, regional e distal de pacientes com CCU diagnosticados e tratados desde 2000 até 2019 no estado de São Paulo, Brasil. A radioterapia ou radioterapia combinada com a cirurgia foram estatisticamente associados como protetores de todos tipos de recidiva e refletiram ganhos da sobrevida livre de doença. A alta abrangência de programas de prevenção de CCU e o acesso aos cuidados primários de saúde, bem como o diagnóstico precoce, podem favorecer a cura completa da doença e diminuição de casos de recorrência da doença no Brasil. Em nosso estudo concluímos que, a escolaridade foi a variável que mais impactou na sobrevida global e a na recidiva.

No câncer de colo de útero, o nível de escolaridade é um fator frequentemente associado na aderência de programas de prevenção e detecção precoce da doença, como a realização do exame papanicolau. No entanto, para o tratamento de câncer de colo de útero, o estadió clínico é a variável que mais se tem levado em consideração. Em nosso estudo conseguimos demonstrar que mesmo quando a doença é diagnosticada no estadió inicial a sobrevida das pacientes é menor por causa de baixo nível de escolaridade, portanto o nível de escolaridade interfere no tratamento de câncer de colo de útero e ela deveria também ser levada em consideração durante o tratamento de câncer de colo de útero.

## 14. REFERÊNCIAS

- ALENCAR, A. P.; , ALESSANDRA C GOULART, G. T. S. Análise de sobrevivência. 2019.
- ALVES, R. J. V. et al. Assessment of survival in patients with cervical cancer in a hospital based cohort in Southern Brazil. **Brazilian Journal of Oncology**, v. 13, n. 46, p. 1–7, 2017.
- ANDERSEN, P. K., BORGAN, O., GILL, R. D., & KEIDING, N. **Statistical models based on counting processes**. [s.l: s.n.].
- ANDRADE JM et al. Rastreamento, Diagnóstico e Tratamento do Carcinoma do Colo do Útero. **Projeto Diretrizes Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina**, p. 1–18, 2001.
- ANSCHAU, F. et al. Transition of cervical carcinoma in situ to invasive cancer: Role of p16INK4a expression in progression and in recurrence. **Experimental and Molecular Pathology**, v. 86, n. 1, p. 46–50, 2009.
- BETIOL, J. C. et al. Prevalence of human papillomavirus types and variants and p16 INK4a expression in head and neck squamous cells carcinomas in São Paulo , Brazil. **Infectious Agents and Cancer**, p. 1–7, 2016.
- BISELLI, J. M.; ALMEIDA, M. T. G.; SMEARS, V. Câncer cervical : etiologia , diagnóstico e prevenção. v. 15, n. 4, p. 199–204, 2008.
- BORGES, G. S. et al. Análise da sobrevida livre de doença e sobrevida global em pacientes com câncer de mama luminal A. p. 18–23, 2011.
- BRASIL. Falando sobre Câncer do colo do Útero. **Ministério da Saúde**, p. 67, 2002a.
- BRASIL. Prevenção de cancer de colo de útero: Profissionais de saúde. p. 17, 2002b.
- BRASIL. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia para desfechos para



estudos clínicos de medicamentos oncológicos. p. 15, 2015.

BRASIL. **Instituto Nacional do Câncer. Estimate/2018 – Cancer Incidence in Brazil.** [s.l: s.n.].

BRASIL. VACINAÇÃO: Vacina Hepatite B ( recombinate ) Vacina adsorvida difteria , tétano , pertussis , hepatite B ( recombinate ) e Haemophilus influenzae B ( conjugada ) – Vacina Penta. v. 2, 2019.

BRASIL. **Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Incidência de câncer no Brasil, estimativa de 2020.** [s.l: s.n.].

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018.

BUSTAMANTE-TEIXEIRA, M. T.; FAERSTEIN, E.; LATORRE, M. DO R. Técnicas de análise de sobrevida. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 18, n. 3, p. 579–594, 2002.

CAMISÃO, C. C. et al. Ressonância magnética no estadiamento dos tumores de colo uterino. **Radiologia Brasileira**, v. 40, n. 3, p. 207–215, 2007.

CARNEIRO, S. R. et al. Five-year survival and associated factors in women treated for cervical cancer at a reference hospital in the Brazilian Amazon. **PLoS ONE**, v. 12, n. 11, p. 1–11, 2017.

CLARK, T. G. et al. Survival Analysis Part I: Basic concepts and first analyses. **British Journal of Cancer**, v. 89, n. 2, p. 232–238, 2003.

COX, D. R., & OAKES, D. **Analysis of survival data.** [s.l.] CRC Press, 1984. v. 21

COX, D. R. Regression Models and Life-Tables. n. 1958, 1972.

COX, D. R. Analysis of survival data. Chapman and Hall/CRC. 2018a.

COX, D. R. Analysis of survival data. Chapman and Hall/CRC. 2018b.

CYTOPATHOLOGY, G. Organized Cervical Cancer Screening Program in Barretos , Brazil : Experience in 18 Municipalities of São Paulo State. 2017.

DA CRUZ, L. M. B.; LOUREIRO, R. P. A comunicação na abordagem preventiva do câncer do colo do útero: Importância das influências histórico-culturais e da sexualidade feminina na adesão às campanhas. **Saude e Sociedade**, v. 17, n. 2, p. 120–131, 2008.

DA SILVA, I. F.; KOIFMAN, R. J.; MATTOS, I. E. Epidemiological characteristics related to treatment failure of preinvasive cervical intraepithelial neoplasia among brazilian women. **International Journal of Gynecological Cancer**, v. 19, n. 8, p. 1427–1431, 2009.

DAMACENA, A. M.; JANEIRO-RJ, R. DE. Cervical cancer screening in Teresina , Piauí , Brazil : evaluation study using data of the Cervical Cancer Information System , 2006-2013 \*. v. 26, n. 355, p. 2006–2013, 2013.

DINIZ, R. W. Sobrevida livre de doença e fatores associados em pacientes com câncer de mama não metastático. p. 107, 2014.

DISTEFANO, M. et al. Quality of life and psychological distress in locally advanced cervical cancer patients administered pre-operative chemoradiotherapy. **Gynecologic Oncology**, v. 111, n. 1, p. 144–150, 2008.

DIZ, M. D. P. E.; MEDEIROS, R. B. DE. Câncer de colo uterino – fatores de risco, prevenção, diagnóstico e tratamento. **Revista de Medicina**, v. 88, n. 1, p. 7–15, 2009.

EBINA, Y. et al. Japan Society of Gynecologic Oncology guidelines 2017 for the treatment of uterine cervical cancer. **International Journal of Clinical Oncology**, v. 24, n. 1, p. 0, 2019a.

EBINA, Y. et al. Japan Society of Gynecologic Oncology guidelines 2017 for the treatment of uterine cervical cancer. **International Journal of Clinical Oncology**, v. 24, n. 1, p. 1–19, 2019b.

ESDAILE, J. M. et al. The Time- Dependence of Long- Term Prediction in Lupus Nephritis. **Arthritis & Rheumatism**, v. 37, n. 3, p. 359–368, 1994.

F, B.; C, S.; F, C. Epidemiologia explicada: analise de sobrevivencia. v. 26(4), p. 33–38, 2009.

FERNANDES BRENNAN, S. M.; SYRJÄNEN, K. J. Regulation of cell cycles is of key importance in human papillomavirus (HPV) - Associated cervical carcinogenesis. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 121, n. 3, p. 128–132, 2003.

FLORES-LUNA, L.; SALAZAR-MARTINEZ, E.; RIOS, P. E. L. Prognostic factors related to cervical cancer survival in Mexican women. 2001.

FRANCO, E. L. et al. Epidemiology of Acquisition and Clearance of Cervical Human Papillomavirus Infection in Women from a High- Risk Area for Cervical Cancer. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 180, n. 5, p. 1415–1423, 1999.

GIRIANELLI, V. R.; GAMARRA, C. J.; BUSTAMANTE-TEIXEIRA, M. T. Cervical cancer mortality trends in Brazil , Evolução da mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil , 1981-2006. v. 26, n. 12, p. 2399–2407, 2010.

GRJIBOVSKI, A. M. et al. Incidence, mortality and determinants of survival from cervical cancer in Northwest Russia: A registry-based cohort study. **International Health**, v. 10, n. 2, p. 92–99, 2018.

GUIDELINES, C. P. Cervical cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for Clinical Practice Guidelines. v. 28, n. Supplement 4, p. 72–83, 2017.

HAKULINEN, T. Education , survival and avoidable deaths in cancer patients in Finland. p. 1109–1114, 2010.

HANPRASERTPONG, J. et al. Clinical aspects and prognostic factors for survival in patients with recurrent cervical cancer after radical hysterectomy. **Oncology Research and Treatment**, v. 39, n. 11, p. 704–711, 2016.

HARRIS, E. K., & ALBERT, A. **Survivorship analysis for clinical studies**. 114. ed. [s.l.] CRC Press, 1990.

HERMETO, R. T.; GOMES, D. G. Dissertação de mestrado: análise de Sobrevivência na Modelagem do tempo de Vida de redes de sensores sem Fio. 2014.

HOAN, C. E. et al. RADICAL RADIOTHERAPY FOR CERVIX CANCER : THE EFFECT OF WAITING TIME ON OUTCOME. v. 61, n. 4, p. 1071–1077, 2005.

HU, K. et al. Comparison of treatment outcomes between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of cervix after definitive radiotherapy or concurrent chemoradiotherapy. **Radiation Oncology**, v. 13, n. 1, p. 1–7, 2018.

HUANG, K. et al. Optimal pathological response indicated better long-term outcome among patients with stage IB2 to IIB cervical cancer submitted to neoadjuvant chemotherapy. **Scientific Reports**, v. 6, n. June, p. 1–8, 2016a.

HUANG, K. et al. Prognostic risk model development and prospective validation among patients with cervical cancer stage IB2 to IIB submitted to neoadjuvant chemotherapy. **Scientific Reports**, v. 6, n. December 2015, p. 1–8, 2016b.

HUSSAIN, S. K. et al. Influence of education level on cancer survival in Sweden. **Annals of Oncology**, v. 19, n. 1, p. 156–162, 2008.

IBFELT, E. et al. Socioeconomic position and stage of cervical cancer in Danish women diagnosed 2005 to 2009. **Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention**, v. 21, n. 5, p. 835–842, 2012.

INCA. Sobrevida, estadiamento: relação incidência/mortalidade no Brasil. **A situação do câncer no Brasil**, p. 117, 2019a.

INCA, I. N. DE C. J. A. G. DA S. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**. [s.l.: s.n.].

INSTITUTO ONCOGUIA. Taxa de Sobrevida para Câncer de Colo do Útero. 2017.

KAPLAN, E. L.; MEIER, P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. **Journal of the American Statistical Association**, v. 53, n. 282, p. 457–481, 1958.

KHALKHALI, H. R.; GHARAAGHAJI, R.; VALIZADEH, R. Ten Years ' Survival in Patients with Cervical Cancer and Related Factors in West Azerbaijan Province : Using of Cox Proportion Hazard Model. v. 20, p. 1345–1351, 2019.

LAI, B. P. Y.; TANG, C. S. K.; CHUNG, T. K. H. Age-specific correlates of quality of life in Chinese women with cervical cancer. **Supportive Care in Cancer**, v. 17, n. 3, p. 271–278, 2009.

LEE, E. T., & WANG, J. **Statistical methods for survival data analysis**. [s.l.] John Wiley & Sons, 2003.

LEE, J. W. et al. Prognostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose uptake of bone marrow on positron emission tomography/computed tomography for prediction of disease progression in cervical cancer. **International Journal of Gynecological Cancer**, v. 27, n. 4, p. 776–783, 2017.

LLARD, E. A. et al. Head and Neck EARLY-STAGE HEAD-AND-NECK CARCINOMA RECEIVING RADICAL RADIOTHERAPY. v. 52, n. 4, p. 929–936, 2002.

MACIEL, C. et al. Cervical cancer mortality trends in Brazil : Tendência da mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil : 1980 a 2009 Tendencia de la mortalidad por cáncer del cuello de útero en Brasil : 1980 a 2009. v. 29, n. 3, p. 599–608, 2013.

MARKS, H. M. A conversation with Paul Meier. **Clinical Trials**, v. 1, n. 1, p. 131–138, 2004.

MARTINS, L. F. L.; THULER, L. C. S.; VALENTE, J. G. Cobertura do exame de Papanicolaou no Brasil e seus fatores determinantes: uma revisão sistemática da literatura. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 27, n. 8, p. 485–492, 2005.

MILLER JR, R. G. **Survival analysis**. 66. ed. [s.l.] John Wiley & Sons, 2011.

MIOT, H. A. Análise de sobrevivência em estudos clínicos e experimentais. **Jornal vascular brasileiro**, 2017.

MURTA, E. F. et al. Incidence of Gardnerella vaginalis, Candida sp and human papilloma virus in cytological smears. **São Paulo medical journal = Revista paulista de medicina**, v. 118, n. 4, p. 105–108, 2000.

NARAYAN, K.; FISHER, R. J.; BERNSHAW, D. Patterns of failure and prognostic factor analyses in locally advanced cervical cancer patients staged by magnetic resonance imaging and treated with curative intent. **International Journal of Gynecological Cancer**, v. 18, n. 3, p. 525–533, 2008.

NEDEL, W. L.; DA SILVEIRA, F. Different research designs and their characteristics in intensive care. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 28, n. 3, p. 256–260, 2016.

NIESSEN, L. W. et al. Tackling socioeconomic inequalities and non-communicable diseases in low-income and middle-income countries under the Sustainable Development agenda. **The Lancet**, v. 391, n. 10134, p. 2036–2046, 2018.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. Folha informativa - HPV e câncer do colo do útero. Acessado em 5.11.2019. Disponível em: [https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5634:folha-informativa-hpv-e-cancer-do-colo-do-utero&Itemid=](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5634:folha-informativa-hpv-e-cancer-do-colo-do-utero&Itemid=). 2019.

PAULO, S. et al. Overall survival and time trends in breast and cervical cancer incidence and mortality in the Regional Health District ( RHD ) of. p. 1–9, 2018.

PERRI, T. et al. Effect of Treatment Delay on Survival in Patients With Cervical Cancer A Historical Cohort Study. v. 24, n. 7, p. 1326–1332, 2014.

PETEREIT, D. G. et al. High-dose-rate versus low-dose-rate brachytherapy in the treatment of cervical cancer: Analysis of tumor recurrence - The University of Wisconsin experience. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 45, n. 5, p. 1267–1274, 1999.

QIU, J. T. et al. Outcomes and prognosis of patients with recurrent cervical cancer after radical hysterectomy. **Gynecologic Oncology**, v. 127, n. 3, p. 472–477, 2012.

QUEIROZ, A. C. M. et al. Risk factors for pelvic and distant recurrence in locally advanced cervical cancer. **European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology**, v. 235, p. 6–12, 2019.

QUINN, B. A. et al. Increasing Age Predicts Poor Cervical Cancer Prognosis With Subsequent Effect on Treatment and Overall Survival. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v. 99, n. 2, p. E308, 2017.

QUINN, T. C.; SAMET, J. M. Epidemiologic Approaches to Global Health. v. 32, p. 1–4, 2010.

ROBIN, T. P. et al. Gynecologic Oncology Disparities in standard of care treatment and associated survival decrement in patients with locally advanced cervical cancer. **Gynecologic Oncology**, 2016.

RODRIGUES, A. N. et al. Lack of impact of race alone on cervical cancer survival in Brazil. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 19, n. 5, p. 1209–1214, 2018.

ROSS, D. J.; MOHSENFAR, Z.; KOERNER, S. K. Survival characteristics after neodymium: YAG laser photoresection in advanced stage lung cancer. **Chest**, v. 98, n. 3, p. 581–585, 1990.

SAKATA, K. et al. Results of concomitant chemoradiation for cervical cancer using high dose rate intracavitary brachytherapy: Study of JROSG ( Japan Radiation Oncology Study Group ). 2009.

SANTANA, P. M. DISSERTAÇÃO DE MESTRADO: RETARDO DO TRATAMENTO DE MULHERES COM CÂNCER DO COLO DO ÚTERO. **FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ**, 2016.

SCHAD, M. D. et al. Predictors of quality of care and survival in a three-state cohort of locally advanced cervical cancer patients and development of a predictive model to identify

women at risk of incomplete treatment. v. 33, n. July, 2019.

SEAGLE, B. L. et al. Gynecologic Oncology Survival of women with Mullerian adenosarcoma : A National Cancer Data Base study. **Gynecologic Oncology**, v. 143, n. 3, p. 636–641, 2016.

SHIMAKURA, S. E. Análise de sobrevida. 2005. SOARES, MC., MISHIMA, SM., MEINCKE, SMK., SIMINO, G. CÂNCER DE COLO UTERINO : CARACTERIZAÇÃO DAS MULHERES EM UM MUNICÍPIO DO SUL DO BRASIL a Cervical cancer : characterization of women in a city in the south of BRAZIL Cáncer del cuello uterino : identificación / caracterización. **Esc Anna Nery Rev Enferm**, v. 1, p. 90–96, 2010.

STALPERS, L. J. A.; KAPLAN, E. L. Edward L. Kaplan and the Kaplan-Meier Survival Curve. **BSHM Bulletin**, v. 33, n. 2, p. 109–135, 2018.

THAPA, N. et al. Impact of cervical cancer on quality of life of women in Hubei, China. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 2–10, 2018.

TO, P. et al. Management and Care of Women With Invasive Cervical Cancer : American Society of Clinical Oncology Resource-Stratified Clinical Practice Guideline. 2016.

VALE, D. B. et al. Disparities in time trends of cervical cancer mortality rates in Brazil. **Cancer Causes & Control**, 2016.

VAN LEEUWEN, C. M. et al. A short time interval between radiotherapy and hyperthermia reduces in-field recurrence and mortality in women with advanced cervical cancer. **Radiation Oncology**, v. 12, n. 1, p. 1–8, 2017.

WAKOUNIG, S.; HEINZE, G.; SCHEMPER, M. Non-parametric estimation of relative risk in survival and associated tests. 2011.

WANG, C. J. et al. Recurrent cervical carcinoma after primary radical surgery. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 181, n. 3, p. 518–524, 1999.

WELCH, H. G.; SCHWARTZ, L. M. Are Increasing 5-Year Survival Rates Evidence of



Success Against Cancer ? v. 283, n. 22, p. 2975–2978, 2015.

WHO. Cervical cancer. Accessed on 8/8/2019:  
<https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/cervical-cancer/en/>. 2018.

YOUNG, J. L. The hospital-based cancer registry. **IARC scientific publications**, n. 95, p. 177–184, 1991.

ZHOU, J. et al. The prognostic value of histologic subtype in node-positive early-stage cervical cancer after hysterectomy and adjuvant radiotherapy. **International Journal of Surgery**, v. 44, p. 1–6, 2017a.

ZHOU, J. et al. Comparison of clinical outcomes of squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and adenosquamous carcinoma of the uterine cervix after definitive radiotherapy: a population-based analysis. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, v. 143, n. 1, p. 115–122, 2017b.

ZHOU, J. et al. The effect of local treatment modalities in patients with early-stage adenocarcinoma of the uterine cervix: A population-based analysis. **International Journal of Surgery**, v. 41, p. 16–22, 2017c.

ZHU, Y. et al. Prognostic significance of the pretreatment serum gammaglutamyltransferase levels in Chinese patients with non-metastatic cervical cancer. **Oncotarget**, v. 8, n. 70, p. 115701–115708, 2017.